

**Untersuchungen der Herzratenvariabilität, der Baroreflexsensitivität und
der QT-Intervall-Variabilität bei Angehörigen ersten Grades von Patienten
mit Schizophrenie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-
Universität Jena**

von Sarah Maria Metzner
geboren am 16.02.1983 in Friedrichroda

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, LWL-Universitätsklinik Bochum der Ruhr-Universität Bonn, ehemals Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. med. Bernhard Blanz, Friedrich-Schiller-Universität Jena
3. PD Dr. med. Marcus W. Agelink, Klinikum Herford

Tag der öffentlichen Verteidigung: 4.5.2009

Abkürzungsverzeichnis

AAR	Adaptive Autoregressive Parameter
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
α	Cronbachs Alpha
α -Adrenozeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
AP	Antipsychotika
ARMA	<i>Auto regressive moving average</i>
ARMAX	<i>Auto regressive moving average</i> mit Regressor X
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
$\beta_{(1)}$ -Adrenozeptor	Beta-adrenerger Rezeptor (Typ 1)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
<i>bslope</i>	bradykarder Anstieg des Baroreflexes
BRS	Baroreflexsensitivität
CHRNA7	<i>Alpha 7 nicotinic cholinergic receptor</i>
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
D ₂ -artige Rezeptoren (D _(2/3/4))	D ₂ -artige dopaminerge Rezeptoren (vom Typ 2 bis 4)
D ₂ -Rezeptor	Dopamingerger Rezeptor vom Typ 2
D ₃ -Rezeptor	Dopaminerger Rezeptor vom Typ 3
DAAO	<i>D-aminoacid oxidase</i>
dBp	<i>diastolic blood pressure</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DISC1	<i>Disrupted in schizophrenia 1</i>
DRD3	Dopamin-Rezeptor D3-Gen
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , IV. Version
DTNBP1	<i>Dystrobrevin binding protein 1</i> , Dysbindin
EDA	Elektrodermale Aktivität

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FPI-R	Freiburger Persönlichkeitsinventar, Revidierte Form
FW	<i>Forbidden Words</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G72	G72-Gen
¹ H-MRS	Proton-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
Hc	Kompressionsentropie
HF	<i>High Frequency</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR-SP1	<i>Heart rate-Systolic blood pressure</i> -Gen der Ratte
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
5-HT-Rezeptor	5-Hydroxy-Tryptophan-Rezeptor
5-HT _{2A} -Rezeptor	5-Hydroxy-Tryptophan-Rezeptor vom Typ 2, Subtyp A
HZV	Herzzeitvolumen
[¹²³ I]IBZM	mit ¹²³ Iod markiertes Iodobenzamid
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Disease</i> , 10. Version
LF	<i>Low Frequency</i>
LF/HF	Quotient aus <i>Low Frequency</i> und <i>High Frequency</i>
LSD	Lysergsäurediethylamid
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MANCOVA	Multivariate Analyse der Kovarianz
mRNA	<i>Messenger-Ribonukleinsäure</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobenumfang
N.	Nervus
Nn.	Nervi
n.a.	nicht angegeben
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NN-Intervall	Normal-zu-Normal-Intervall

NNmean	arithmetisches Mittel der NN-Intervall-Länge
NRG1	Neuroregulin 1
NSF	<i>non-specific fluctuations</i>
Nucl.	Nucleus
p	<i>probability</i>
6p22-24	Chromosom 6, kurzer Arm, Region 2, Band 2-4
6p21-23	Chromosom 6, kurzer Arm, Region 2, Band 1-3
8p12-21	Chromosom 8, kurzer Arm, Region 1, Band 2 bis Region 2, Band 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P300	positive Welle eines ereigniskorrelierten Potenzials ca. 300 ms nach akustischem Reiz im EEG
P50	positive Welle eines ereigniskorrelierten Potenzials ca. 50 ms nach akustischem Reiz im EEG
1q21-22	Chromosom 1, langer Arm, Region 2, Band 1-2
1q41	Chromosom 1, langer Arm, Region 4, Band 1
1q42	Chromosom 1, langer Arm, Region 4, Band 2
4q	Chromosom 4, langer Arm
13q22-34	Chromosom 13, langer Arm, Region 2, Band 2 bis Region 3, Band 4
15q14	Chromosom 15, langer Arm, Region 1, Band 4
22q11	Chromosom 22, langer Arm, Region 1, Band 1
QRS-Komplex	Komplex aus Q-, R- und S-Zacke im EKG (Kammererregung)
QT-Intervall/QT-Zeit	Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG
QTmean	arithmetisches Mittel der QT-Intervall-Länge
QTv	normalisierte QT-Intervall-Varianz
QTV	QT-Variabilität oder QT-Intervall-Variabilität
QTvi	QT-Variabilitätsindex
RGS4	<i>Regulator of G-protein signaling 4</i>
RMSSD	<i>Root Mean Squared of Successive Difference</i>
RRI/RR-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
RRmean	arithmetisches Mittel der RR-Intervall-Länge

RRv	normalisierte RR-Intervall-Varianz
sBP	<i>systolic blood pressure</i>
SCOR	<i>Skin Conductance Orienting Response</i>
SDNN	<i>Standard deviation of all NN intervals</i>
SIDS	<i>Sudden Infant Death Syndrome</i>
SKID-II	strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-II
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TFM	Task Force [®] Monitor
TPW	totaler peripherer Widerstand
<i>tslope</i>	tachykarder Anstieg des Baroreflexes
T-Welle	positive Welle nach dem QRS-Komplex im EKG (Erregungsrückbildung)
T102C	5-HT _{2A} -Rezeptor-Polymorphismus
t(1;11)(q42;q14.3)	balancierte Translokation zwischen Chromosom 1 und 11, Bruchpunkt auf Chromosom 1: langer Arm, Region 4, Band 2; Bruchpunkt auf Chromosom 11: langer Arm, Region 1, Band 4, Subband 3
ULF	<i>Ultra Low Frequency</i>
U-Welle	nicht konstante positive Welle im EKG nach der T-Welle
VLF	<i>Very Low Frequency</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	2
ZUSAMMENFASSUNG	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Einführung zum Thema	10
1.2 Die schizophrene Erkrankung	11
1.2.1 Terminologie, Epidemiologie und Ätiopathogenese	11
1.2.2 Psychopathologie und Symptomklassifikation	14
1.2.3 Diagnose	16
1.2.4 Therapie	17
1.2.5 Verlauf und Prognose	18
1.3 Genetik und Untersuchungen bei Angehörigen	18
1.3.1 Psychiatrische Erkrankungen bei Angehörigen	21
1.3.2 Hirnmorphologische und hirnfunktionelle Veränderungen bei Angehörigen	22
1.3.3 Neuropsychologische und neurologische Veränderungen bei Angehörigen	23
1.4 Das Autonome Nervensystem	24
1.4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	24
1.4.2 Die kardiale autonome Funktion und ihre Bedeutung	27
1.4.3 Veränderungen des autonomen Nervensystems in der Schizophrenie	32
1.4.4 Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Angehörigen	34
2 ZIELE DER ARBEIT	36
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Studienteilnehmer	37
3.1.1 Angehörige schizophrener Patienten	37
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe	37
3.1.3 Ausschlusskriterien	38
3.2 Ablauf der Untersuchung	39
3.3 Beschreibung der Geräte	39
3.3.1 Die Untersuchung mit dem Task Force® Monitor	39
3.3.2 Elektrokardiographie	40
3.3.3 Messung des Blutdrucks	40
3.4 Beschreibung der Analysemethoden	41
3.4.1 Analyse der Herzratenvariabilität	41
3.4.2 Analyse der Baroreflexsensitivität	48
3.4.3 Analyse der QT-Intervall-Variabilität	50
3.4.4 Zusammenfassung der verwendeten Parameter	51
3.5 Beschreibung der testpsychometrischen Untersuchungen	51

3.5.1	Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV, Achse-II: Persönlichkeitsstörungen (SKID-II)	51
3.5.2	Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)	52
3.6	Statistische Berechnungen	53
4	ERGEBNISSE	54
4.1	Herzfrequenz	54
4.2	Herzratenvariabilität (HRV)	55
4.3	Blutdruck	57
4.4	Baroreflexsensitivität (BRS)	57
4.5	QT-Intervall-Variabilität (QTV)	58
4.6	Einfluss der Herzfrequenz	59
4.7	Einfluss der Persönlichkeit	59
5	DISKUSSION	60
5.1	Veränderungen des ANS bei Angehörigen	60
5.1.1	Veränderungen der Herzfrequenz	60
5.1.2	Veränderungen der Herzratenvariabilität	62
5.1.3	Veränderungen des Blutdrucks	66
5.1.4	Veränderungen der Baroreflexsensitivität	66
5.1.5	Veränderungen der QT-Intervall-Variabilität	68
5.1.6	Einfluss der Persönlichkeit	70
5.2	Ursachen, genetische Basis und Bedeutung der autonomen Veränderungen bei Angehörigen	70
5.2.1	Mögliche hirnfunktionelle und endokrine Ursachen	70
5.2.2	Genetische Basis autonomer Veränderungen in der Schizophrenie	72
5.2.3	Bedeutung der autonomen Veränderungen im Rahmen der Früherkennung	75
5.2.4	Autonome Veränderungen bei Angehörigen und Mortalität	76
5.3	Limitationen der Studie	78
5.4	Ausblick	79
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	80
7	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	81
8	ANHANG	95
	Erhebungsmaterialien	95
	Lebenslauf	104
	Danksagung	105
	Ehrenwörtliche Erklärung	106

Zusammenfassung

Schizophrene Patienten haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung. Zwei Drittel schizophrener Patienten sterben an kardiovaskulären Erkrankungen. Patienten mit einer Schizophrenie haben auch ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herzstillstand und schwere ventrikuläre Arrhythmien. Es wird vermutet, dass eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems (ANS) mit einer Beeinträchtigung der kardiovaskulären Regulation und der erhöhten kardialen Mortalität schizophrener Patienten in Zusammenhang steht. Die Hypothese unserer Untersuchung war, dass eine Änderung kardialer autonomer Parameter bei Angehörigen von schizophrenen Patienten auf eine genetische, krankheitsassoziierte Basis hinweist (*trait indicator*).

Dazu erhoben wir aussagekräftige Maße, die die Regulationseigenschaften und den Funktionszustand des autonomen Systems charakterisieren.

Die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) stellt ein etabliertes Verfahren dar, die Aktivität des autonomen Nervensystems zu untersuchen. Sie repräsentiert das Ausmaß der Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert und ist Ergebnis der Regulation der übergeordneten autonomen Kontrollzentren. Sie reflektiert somit das Wechselspiel zwischen parasympathischen und sympathischen Einflüssen auf das Herz. Für die Erfassung der HRV erhoben wir sowohl lineare Parameter der zeit- und frequenzbasierten Analyse als auch nicht-lineare Komplexitätsparameter.

Eine weitere sensitive Methode zur Erfassung autonomer Dysfunktionen ist die Analyse der Baroreflexsensitivität (BRS). Der Barorezeptorreflex gehört zu den kurzfristigen Regulationsmechanismen des arteriellen Blutdrucks und trägt zu dessen Konstanz durch Anpassung der Herzfrequenz bei. Wir wählten die Sequenzmethode zur Bestimmung der BRS.

Zusätzlich bewerteten wir die QT-Intervall-Variabilität (QTV). Diese beschreibt die zeitlichen Veränderungen der QT-Dauer mit jedem aufeinanderfolgenden Herzschlag und ist Ausdruck der sympathischen Modulation der ventrikulären Repolarisation.

Ziel unserer Studie war die Untersuchung von Veränderungen des ANS bei gesunden Kindern und Geschwistern schizophrener Patienten. Wir führten dazu bei 27 Angehörigen und 27 gesunden Kontrollprobanden mit Hilfe des Task Force[®] Monitors (CNSystems, Medizintechnik GmbH, Österreich) eine 30-minütige, simultane Messung von Herzfrequenz und Blutdruck durch und berechneten daraus die HRV, die BRS und die QTV.

Als Ergebnis unserer Messungen konnten wir eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz bei den Angehörigen im Vergleich zu Gesunden nachweisen. Der Blutdruck war hingegen unverändert. Der RMSSD (*Root Mean Squared of Successive Difference*) als linearer parasympathischer Parameter der HRV war signifikant erniedrigt. Ebenso weisen die nicht-linearen Parameter wie die verminderte Kompressionsentropie H_c und der erhöhte Anteil an verbotenen Wörtern (*Forbidden Words*) der Symbolischen Dynamik auf eine verminderte Komplexität der HRV hin. Außerdem konnten wir zeigen, dass der Barorezeptorreflex bei den Angehörigen weniger sensitiv reagiert.

Der QT_{vi} als Index der QT-Variabilität zeigte erhöhte Werte. Dies ist mit einer Verschiebung des autonomen Gleichgewichts in Richtung Sympathikus assoziiert.

Unserer Ergebnisse spiegeln eine Dysfunktion der kardiovaskulären Regulation bei Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten wider. Dies widerlegt die These, dass die Reduktion der HRV in der Schizophrenie allein durch die akute psychotische Symptomatik bedingt oder medikamenteninduziert ist und deutet auf eine genetische Basis hin. Die Ursache dieses Befundes ist nicht bekannt. In Anbetracht der im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ungeklärten zweifach erhöhten Mortalität von Kindern schizophrener Eltern wird die Bedeutung weiterer Forschung offenkundig.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Für schizophrene Erkrankungen konnte in epidemiologischen Studien eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt werden. Dies wird einerseits einer erhöhten Suizidrate zugeschrieben, andererseits natürlichen Todesursachen (Brown et al. 2000, Chute et al. 1999). Zwei Drittel aller schizophrenen Patienten sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (Birkhofer et al. 2007, Hennekens et al. 2005, Curkendall et al. 2004). Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung haben auch ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod und schwere ventrikuläre Arrhythmien (Hennessy et al. 2002). Die hohe Prävalenz von Rauchen, Adipositas, schlechter Ernährung und ungesundem Lebensstil sowie die Behandlung mit Antipsychotika könnten zur höheren kardiovaskulären Sterblichkeit beitragen (Enger et al. 2004, Glassman und Bigger 2001, Appleby et al. 2000). Verschiedene Fälle von plötzlichem Herztod bei jungen Patienten sowie plötzlichem Herztod ohne klärende Befunde lassen weitere Ursachen als die koronare Herzerkrankung vermuten (Ruschena et al. 1998). In einer Population mit einer erhöhten Prävalenz kardialer Pathologien ist die Untersuchung des autonomen Nervensystems (ANS) und möglicher Konsequenzen einer autonomen Dyfunktion von Bedeutung.

Als unabhängige prognostische Marker für die kardiale Sterblichkeit konnten in den letzten Jahren eine verminderte Herzratenvariabilität (HRV) und Baroreflexsensitivität (BRS) als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wie akutem Myokardinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz etabliert werden (La Rovere et al. 2003, 2000, 1998). Änderungen der HRV reflektieren die kardiale sympathische und parasympathische Modulation am Sinusknoten. Durch einen verminderten Parasympathikotonus ist das Herz der sympathischen Stimulation verstärkt ausgesetzt und damit anfälliger für Arrhythmien bis zum plötzlichen Herztod. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko für die Entwicklung einer arteriosklerotischen Koronarerkrankung (Birkhofer et al. 2005, (Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Änderungen der QT-Intervall-Variabilität (QTV) als Ausdruck einer zeitlichen Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation werden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod verstärkt beobachtet (Bonnemeier 2007).

Signifikante Änderungen von HRV, BRS und QTV bei akuten schizophrenen Patienten, die unter keiner antipsychotischen Medikation standen, konnten gezeigt werden und werden als Ausdruck verminderter Parasympathikus- und erhöhter Sympathikusmodulation interpretiert (Bär et al. 2007a,b,c, 2005, Böttger et al. 2006, Valkonen-Korhonen et al. 2003). Sie könnten einen nicht unerheblichen Beitrag zur kardialen Sterblichkeit leisten (Bär et al. 2007a,b,c).

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob autonome Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten auf die akute Krankheitsphase beschränkt sind (*state indicator*) oder Ausdruck der Vulnerabilität für die Erkrankung an einer Schizophrenie sind, indem sie auch vor der psychotischen Episode und in Remission auftreten (*trait indicator*) oder in Hochrisiko-Studien an Verwandten ebenfalls nachgewiesen werden können. Verschiedene Parameter der elektrodermalen Aktivität (EDA) als Ausdruck sympathischer Aktivität werden als mögliche psychophysiologische Marker eines genetischen Risikos für die Schizophrenie diskutiert (Hollister et al. 1994, Iacono et al. 1999).

Eine genetische Komponente wird für die HRV (Voss et al. 1996), BRS (Tank et al. 2001), (Parmer et al. 1992) und QTV (Hong et al. 2001) bei Gesunden angenommen.

Mit unserer Untersuchung an Angehörigen ersten Grades von Patienten mit einer Schizophrenie soll die Frage beantwortet werden, ob Änderungen der kardialen autonomen Modulation in der Schizophrenie allein durch die akute Erkrankung verursacht werden oder ob auch vererbte Veränderungen zugrunde liegen. Weisen die Angehörigen ebenfalls Auffälligkeiten auf, könnte man von einer genetischen Komponente ausgehen.

Zusätzlich untersuchten wir bei den Angehörigen den Ausprägungsgrad bestimmter Persönlichkeitsmerkmale, um eine Persönlichkeitsstörung als Ursache einer möglichen autonomen Dysfunktion auszuschließen.

1.2 Die schizophrene Erkrankung

1.2.1 Terminologie, Epidemiologie und Ätiopathogenese

Emil Kraepelin (1893) trennte die sogenannte „Dementia praecox“ von den manisch-depressiven Psychosen. In Eugen Bleulers radikaler Reformierung des Schizophreniekonzepts (1911) wird die schizophrene Erkrankung durch ein breites Spektrum psychopathologischer Zustände charakterisiert (Olbrich et al. 2004).

Die Lebenszeitprävalenz, das heißt die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt 1% (Möller et al. 2001). Obwohl andere psychiatrische Erkrankungen unterschiedlich häufig in verschiedenen Kulturkreisen auftreten, ist die

Prävalenz zwischen den Kulturen und Ethnizitäten relativ gleich (Möller et al. 2001). Die initiale Diagnose erfolgt in der späten Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Dabei erkranken Männer durchschnittlich zwischen 15 und 25 Jahren, Frauen später in einem Alter zwischen 25 und 35 Jahren (Olbrich et al. 2004).

Heute allgemein akzeptiert ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell als multifaktorielles Schwellenmodell (Nüchterlein et al. 1992). Dieses nimmt an, dass genetische, biochemische, hirnmorphologische und psychosoziale Faktoren eine Empfindlichkeit oder Bereitschaft (=Vulnerabilität) für die Entwicklung einer Erkrankung konstituieren. Die Krankheit oder das Rezidiv bricht dann bei fehlenden oder erschöpften eigenen oder umweltbedingten Schutzfaktoren und Hinzutreten bestimmter auslösender Belastungen (=Stressoren) wie kritischen Lebensereignissen, kritischem oder emotional aufgeladenem Familienklima und überstimulierender sozialer Umwelt aus.

Genetische Veränderungen

Diese werden im Kapitel 1.3 genau ausgeführt.

Biochemische Veränderungen

Die Dopaminhypothese beruht vornehmlich auf der Tatsache, dass alle in der Schizophrenie eingesetzten antipsychotischen Substanzen zu einer Blockade von Dopaminrezeptoren beitragen. Sie macht einen Dopaminüberschuss im limbischen System für positive und möglicherweise einen Dopaminmangel im dorsolateralen präfrontalen Kortex für negative und kognitive Symptome verantwortlich (Ichikawa und Meltzer 1999). Ein Argument für die Dopaminhypothese leitet sich aus Anwendungsbeobachtungen mit dem akut euphorisierenden Amphetamin ab, welches bei hochdosierter Einnahme durch einen Anstieg der Dopaminkonzentration Psychosen provoziert, die sich nur schwer von Schizophrenien unterscheiden lassen (Olbrich et al. 2004). Es gibt viele Hinweise für präsynaptische dopaminerge Änderungen. SPECT-Studien zeigen anhand des Bindungspotenzials des spezifischen radioaktiven D₂-Rezeptor-Agonisten [¹²³J]IBZM eine deutlich höhere amphetamininduzierte Abnahme verfügbarer D₂-Rezeptoren bei Schizophrenen (Laruelle et al. 1996). Es ist aber nicht mit der Vorstellung einer einfachen quantitativen dopaminergen Überaktivität vereinbar, dass sich die antipsychotische Wirkung von Antipsychotika nur allmählich über Tage bis Wochen entwickelt, während die D₂-Rezeptoren innerhalb von Minuten bis Stunden komplett blockiert sind (Olbrich et al. 2004). Eine Reihe von Studien zu postsynaptischen Alterationen führte bis jetzt zu keinem übereinstimmenden Konsens. Es gibt

keinen Zweifel daran, dass die Dichte von D₂-Rezeptoren bei Schizophrenen erhöht ist, aber inwieweit die Rezeptoranzahl durch die antidopaminerge neuroleptische Behandlung erhöht wird, bleibt unklar (Nordström et al. 1995). Ob die Anzahl oder Funktion anderer dopaminergere Rezeptoren verändert ist, ist Gegenstand der Forschung (Harrison 1999).

Neben Dopamin wird Serotonin als weiterer Transmitter eine zentrale Rolle zugeschrieben, was vornehmlich auf der Tatsache beruht, dass manche atypischen Antipsychotika auch serotonerge 5-HT_{2A}-Rezeptoren blockieren und LSD als 5-HT-Rezeptor-Agonist halluzinogen wirkt. Trotzdem postnatal Veränderungen der 5-HT_{2A}-Rezeptoren gefunden wurden, konnten PET-Studien dies nicht bei unmedizierten jungen schizophrenen Patienten bestätigen (Trichard et al. 1998).

Pharmakologische Tests mit Phencyclidin, dass bei langfristiger Einnahme Paranoia hervorrufen kann und NMDA-Rezeptoren blockiert, führen zu Spekulationen über eine Unterfunktion glutamaterger Systeme (Olbrich et al. 2004).

Wahrscheinlich stellt jeder dieser biochemischen Ansätze allein eine zu grobe Vereinfachung dar. Möglicherweise sind Dysbalancen multipler Transmittersysteme entscheidend (Olbrich et al. 2004).

Hirnmorphologische und hirnfunktionelle Veränderungen

Unzählige CT-, MRT- und post-mortem-Befunde zeigen erweiterte Seitenventrikel und Volumendefizite in multiplen kortikalen und subkortikalen Regionen, vor allem im Temporallappen wie im Hippocampus und der Amygdala, im Thalamus, im Striatum, in der Insula sowie in beiden Frontallappen (Gaser et al. 2004, Wright et al. 2000, Harrison 1999). Der oft postulierten, aber auch kontrovers diskutierten sogenannten „Hypofrontalität“ im fMRT, PET und SPECT als Ausdruck einer Unterfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Weiss et al. 2007, Glahn et al. 2005) stehen Studien mit erhöhter dorsolateraler präfrontaler Aktivität gegenüber (Ragland et al. 2005, Callicott et al. 2000). Sowohl Hyper- als auch Hypofrontalität könnten eine ineffiziente dynamische Modulation der neuronalen Aktivität repräsentieren und werden mit Defiziten von Aufmerksamkeit und Gedächtnis in Verbindung gebracht (Callicott et al. 2000). Die Proton-Magnetresonanztomographie (¹H-MRS) zeigt bei Schizophrenen eine Minderung von N-Acetyl-Aspartat im Hippocampus und Frontalhirn als neuronalem Marker, jedoch keine Erhöhung der CholinKonzentration, wie bei einem neurodegenerativen Prozess zu erwarten wäre (Deicken et al. 2000). Das wird unterstützt durch histologische Befunde, die keine Gliose im Sinne einer Neurodegeneration aufweisen, sondern verkleinerte, ektope und fehlorientierte Neurone (Glantz und Lewis 2000,

Arnold 2000, Rajkowska et al. 1998) sowie Auffälligkeiten synaptischer Übertragungswege (Glantz und Lewis 1997). Diese Veränderungen der Zytoarchitektur sprechen vielmehr für Störungen der Hirnentwicklung als für einen neurodegenerativen Prozess (Harrison 1999). Prä- und perinatale Einflüsse wie Schwangerschaft- und Geburtskomplikationen (McNeil et al. 2000, Cantor-Graae et al. 1994) sowie postnatale Einflüsse wie die Psychose selbst (Pantelis et al. 2003) oder Schädelhirntraumata (Austin 2005) werden im Zusammenhang mit Hirnentwicklungsstörungen diskutiert.

Psychosoziale Faktoren

Die Diskordanzraten unter monozygoten Zwillingen unterstreichen die ätiologische Rolle von Umweltfaktoren. Kritische Lebensereignisse (*life events*) im Sinne von spezifischen biographischen Transitionen im lebensgeschichtlichen Kontext einer Person oder ein familiäres Umfeld mit übermäßiger Kritik gleichwohl wie entmündigender Überbehütung (*high expressed emotion*) stellen besondere Anforderungen an das Adaptationspotenzial des Betroffenen (Olbrich et al. 2004).

Der Beitrag von Cannabis zur Auslösung der Krankheit ist nicht sicher geklärt, zumal das Ersterkrankungsalter gegenüber Kranken ohne Missbrauch signifikant niedriger ist und der Substanzmissbrauch zu 83% schon vor der ersten Episode auftritt (Häfner 2000). Zwischen diesen psychosozialen Faktoren und der Prodromalsymptomatik wird ein sich wechselseitig verstärkender Circulus vitiosus angenommen, der in die manifeste Erkrankung hineinführen kann (Olbrich et al. 2004).

1.2.2 Psychopathologie und Symptomklassifikation

Nach der ICD-10 ist die Schizophrenie eine psychische Störung mit charakteristischen Veränderungen von Denken und Wahrnehmung, Willen, Leistungsfähigkeit, Psychomotorik und Affekt in einem Ausmaß, dass die Fähigkeit zu adäquatem Realitätsbezug und sozialer Lebensbewältigung erheblich beeinträchtigt ist (Klingelhöfer und Rentrop 2003).

Um die zahlreichen und vielgestaltigen Symptome in ihrer Bedeutung für die Schizophrenie zu wichten, gibt es unterschiedliche Klassifikationen. Bleuler schuf die Einteilung in Grundsymptome und akzessorische Symptome. Störungen des Denkens, des Affekts, des Antriebs, Autismus und Ambivalenz waren für ihn die vorrangigen Manifestationen der schizophrenen Kernstörung, denen er akzessorische Symptome wie Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome gegenüberstellte, die gehäuft auch bei anderen Psychosen

vorkommen. Breite Akzeptanz findet Schneiders Einteilung in spezifische Symptome ersten Ranges und weniger schizophreniespezifische Symptome zweiten Ranges, welche in Tab. 1.1 dargestellt ist (Olbrich et al. 2004).

Tab 1.1 Symptome 1. und 2. Ranges nach Kurt Schneider, Tab. in Anlehnung an Möller (2001)

	Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
Ich- Störungen	Gedankeneingebung Gedankenentzug Gedankenausbreitung Willensbeeinflussung	
Inhaltliche Denkstörungen	Wahnwahrnehmung	Wahneinfall
Wahrnehmungsstörungen	Gedankenlautwerden dialogische, kommentierende und imperative Stimmen leibliche Beeinflussungserlebnisse	alle sonstige Sinnestäuschungen

Ein anderer Ansatz der Symptomklassifikation ist die Einteilung in positive Symptome wie Wahn, Halluzinationen, bizarres Verhalten und positive Denkstörungen und negative Symptome wie Affektverflachung, Alogie (Sprachverarmung), Anhedonie (Unvermögen, Freude zu empfinden), Abulie (Willenlosigkeit), Apathie, sozialer Rückzug und Aufmerksamkeitsstörungen (Olbrich et al. 2004, Andreasen et al. 1995).

Untersuchungen mit umfangreichen Testbatterien haben selektive ausgeprägte *neuropsychologische Beeinträchtigungen* der Kognition im Bereich Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiver Funktionen gezeigt. Im Bereich der Aufmerksamkeit sind vor allem die Orientierung auf neue Reize, die selektive Filterung relevanter Information gegenüber irrelevanter, die gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung und die Aufrechterhaltung einer Daueraufmerksamkeit (Vigilanz) betroffen. Bei der Aufgabe beispielsweise, ein sich bewegendes Objekt kontinuierlich mit den Augen zu verfolgen (*smooth pursuit eye movement*) treten bei 50-80% der Erkrankten intermittierend Sakkaden auf. Auch die reduzierte P300-Amplitude des bei geeigneter Stimulusdarbietung abgeleiteten EEG oder die geminderte Suppression der P50-Amplitude bei wiederholtem akustischen Stimulus ist hirnelektrisches Korrelat der beeinträchtigten Aufmerksamkeit des Patienten. Störungen des

Gedächtnisses können den Prozess der Enkodierung, der Konsolidierung, des Wiedererkennens und des Erinnerns betreffen. Hinsichtlich exekutiver Funktionen zeigen schizophrene Erkrankte insbesondere Beeinträchtigungen der Konzeptbildung, der Problemlösung und beim selektiven Wechsel der kognitiven Einstellung und der selektiven Beachtung kritischer Signale. Aus neuropsychologischer Sicht weisen diese Defizite auf eine Dysfunktion von frontalen und mediotemporalen Hirnregionen hin (Olbrich et al. 2004).

Zu häufigen somatischen Symptomen zählen *neurologische Auffälligkeiten*. Untersucht werden neurologische Zeichen (*soft signs*), die per definitionem keiner bestimmten Hirnregion zugeordnet werden können und bei Auffälligkeit für eine diffuse zentrale Dysfunktion sprechen. Zu den neurologischen Störungen zählen vor allem Beeinträchtigungen der Stereognosie, Graphästhesie, Propriozeption, Diadochokinese, Rechts-Links-Diskrimination, des Gleichgewichts sowie unwillkürliche Bewegungen (Olbrich et al. 2004). Neuropsychologische und neurologische Auffälligkeiten gehören zu den bei Angehörigen schizophrener Patienten am häufigsten untersuchten Merkmalen, worauf in Kapitel 1.3.3 näher eingegangen wird.

1.2.3 Diagnose

Das in Deutschland übliche Diagnosesystem der ICD-10 versucht, die drei klassischen Basiskonzepte zu vereinen. Die ICD-10 führt neun Symptomgruppen auf, die in Tab. 1.2 dargestellt sind. Danach sind schizophrene Symptome ersten Ranges nach Schneider hinreichend, aber nicht notwendig für die Diagnose Schizophrenie, die auch bei Vorliegen bestimmter Zweitrangsymptome und negativer Symptome gestellt werden kann.

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist nach ICD-10, dass aus den Gruppen 1-4 mindestens ein Symptom eindeutig oder aus den Gruppen 5-8 mindestens zwei Symptome vorhanden sind. Dabei müssen diese Symptome fast ständig während mindestens eines Monats vorgelegen haben. Eine Intoxikation oder organische Hirnerkrankung muss ausgeschlossen sein (Olbrich et al. 2004).

Entsprechend der traditionellen Einteilung nach Kraepelin ergeben sich nach der ICD-10 im Wesentlichen vier klinische Formen: ein paranoider (F20.0), hebephrener (F20.1) oder katatoner (F20.2) Typus sowie die Schizophrenia simplex (F20.6), wovon die paranoide Schizophrenie, charakterisiert durch Wahnvorstellungen und Halluzinationen, die am häufigsten diagnostizierte Form darstellt. Die Subgruppen sind durch das klinische

Querschnittbild aufgrund der dominierenden Symptomkonstellation definiert. Während eines langjährigen Verlaufs kann der eine Typus in einen anderen übergehen (Möller 2006).

Tab. 1.2 Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 (F20), Tab. in Anlehnung an Klingelhöfer und Rentrop (2003)

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung
3. Kommentierende oder dialogisierende Stimmen
4. Anhaltender kulturell unangemessener oder bizarrer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, Wahngedanken, überwertige Ideen ohne deutliche affektive Beteiligung über Wochen und Monate täglich auftretend
6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen
7. Katatone Symptome
8. Negativsymptome wie Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung
9. Eindeutige und durchgängige Veränderungen des Verhaltens einer Person (Ziellosigkeit, Trägheit, selbstverlorene Haltung, sozialer Rückzug)

1.2.4 Therapie

Dem multifaktoriellen ätiopathogenetischen Bedingungsgefüge schizophrener Erkrankungen entspricht ein mehrdimensionaler Therapieansatz, der psychopharmakologische mit psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen verbindet (Möller 2006). Es gibt jedoch keine andere medikamentöse oder auch psychotherapeutische Behandlungsform mit auch nur annähernd ähnlicher Wirksamkeit wie die Antipsychotika (AP), so dass die Behandlung mit diesen Substanzen grundsätzlich für jeden Patienten in einer akut schizophrenen Psychose indiziert ist (Olbrich et al. 2004).

Das paranoid-halluzinatorische Syndrom und die Denkzerfahrenheit stellen die vorrangige Zielsymptomatik der AP dar (Olbrich et al. 2004). Die Dämpfung der dopaminergen Überaktivität geschieht durch Blockade D₂-artiger Rezeptoren (D_{2/3/4}) im mesolimbischen und gegebenenfalls mesokortikalen System. Die unerwünschte gleichzeitige Blockade von D₂-Rezeptoren im nigrostriatalen System führt vor allem bei den konventionellen, typischen AP zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (Benkert und Hippus 2005). In der Klinik wird dem Einsatz der atypischen Atipsychotika wie Clozapin, Quetiapin, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Risperidon oder Ziprasidon zunehmend der Vorzug gegeben, sowohl

in der Akut- als auch in der Langzeittherapie. Sie bieten neben der besseren extrapyramidalmotorischen Verträglichkeit ein breiteres Wirkspektrum in Bezug auf die Negativsymptomatik, depressive Symptome und kognitive Störungen. In problematischen Fällen der Therapieresistenz hat sich Clozapin als überlegenes AP erwiesen. Auch im Hinblick auf die Lebensqualität haben AP der zweiten Generation Vorteile (Möller 2006).

1.2.5 Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Schizophrenie kann sehr unterschiedlich sein. Nur knapp ein Drittel beginnt akut innerhalb eines Monats oder subakut bis zu einem Jahr. Über zwei Drittel beginnen chronisch mit mehr als einem Jahr zwischen Krankheitsausbruch und Höhepunkt der ersten Episode. Diese Prodromalphase dauert im Mittel fünf Jahre und ist geprägt von unspezifischen und negativen Symptomen wie Depression, Energieverlust, mangelndem Selbstvertrauen, Unruhe, Angst, Denk- und Konzentrationsstörungen (Häfner 2000). Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs kann man bei hoher Variabilität der Verläufe die Drittelregel vereinfachend anwenden. Ein Drittel verläuft günstig mit keinen oder wenigen Rezidiven und geringgradigen sozialen und kognitiven Beeinträchtigungen, ein Drittel chronisch schubförmig mit häufigen Rezidiven und unterschiedlicher Ausprägung von Residualsymptomatik und ein Drittel ungünstig mit mangelnder Remission und dauerhaftem Residualzustand (Klingelhöfer und Rentrop 2003). Eine verlässliche Vorhersage der Langzeitprognose für den betroffenen Patienten lässt sich nicht machen. Dennoch werden Ehe und weibliches Geschlecht, unauffällige prämorbid Persönlichkeit, gute soziale Integration, akuter Krankheitsbeginn, wenige und kurze Krankheitsepisoden, frühzeitige Behandlung und ein gutes Ansprechen auf die antipsychotische Therapie mit einer guten Prognose in Verbindung gebracht (Olbrich et al. 2004).

1.3 Genetik und Untersuchungen bei Angehörigen

Zwillings- und Adoptionsstudien haben eindeutig gezeigt, dass genetische Merkmalsvererbung eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie spielt. Die Vulnerabilität für Schizophrenie ist zu 80% bis 85% vererbbar (Cardno et al. 1999). Die Ergebnisse verschiedener europäischer und einer amerikanischen Zwillingsstudie aus den Jahren 1963 bis 1987 sind konsistent. Die mittlere Konkordanzrate von 48% bei eineiigen Zwillingen ist deutlich höher als die bei zweieiigen Zwillingen mit 17% (Gottesman 1993).

Die fünf neuesten Studien seit 1995 aus Europa und Japan bestätigen die Ergebnisse der klassischen alten Studien. Sie zeichnen sich im einzelnen durch besseres systematisches Vorgehen anhand von Bevölkerungsregistern, exaktere Diagnosekriterien oder die Verwendung von biometrischen Modellen aus, die es erlauben, den genetischen Anteil der ermittelten Varianz exakter zu bestimmen. Auch hier sind die Konkordanzraten monozygoter Zwillinge mit 41-65% mehr als doppelt so hoch wie die dizygoter Zwillinge mit 0-28% (Cardno und Gottesman 2000). Normale Geschwister haben mit 9% ein deutlich erhöhtes Risiko. Kinder erkranken zu 48%, wenn beide Elternteile betroffen sind, zu 13% bei Erkrankung von nur einem Elternteil. Dies sind von Gottesman gemittelte Ergebnisse von 40 reliablen Studien, die zwischen 1920 und 1987 in Westeuropa durchgeführt wurden (Gottesman 1993).

Trotzdem einige vielversprechende Chromosomenabschnitte identifiziert wurden, ist es nicht geglückt, diejenigen Gene zu identifizieren, die zum Entstehen der Krankheit beitragen. Der Erbgang ist höchstwahrscheinlich oligogenetisch, polygenetisch oder eine Kombination aus beiden mit Schwelleneffekt (Owen et al. 2004, Pulver 2000). Schwierigkeiten für die Identifikation eines einzelnen solchen Gens mit einem relativ kleinen Anteil an der Erkrankung ergeben sich zum einen durch den relativ hohen Anteil an falsch negativen (Individuen mit einem bestimmten Risikogen erfüllen nicht die Diagnosekriterien) und falsch positiven Ergebnissen (Individuen mit Schizophrenie besitzen das Risikogen nicht) (Thompson et al. 2005).

Die Ergebnisse der gesammelten Daten von *Linkage*-Analysen, bei denen nach Genpolymorphismen in Familien mit mindestens zwei Betroffenen gesucht wird, konnten durch Assoziationsstudien gefestigt werden. Das heißt, bestimmte Allelsequenzen, die bei Erkrankten häufiger oder seltener auftreten als in der Normalbevölkerung, sogenannte Kandidatengene, konnten innerhalb dieser Polymorphismen ausfindig gemacht werden. Sie scheinen für Prozesse verantwortlich zu sein, die in der Genese der Schizophrenie eine Rolle spielen. Favorisiert werden NRG1 (Neuroregulin) auf Chromosom 8p12-21 und DTNBP1 (Dysbindin, *Dystrobrevin binding protein*) auf 6p24-22. Neuroregulin wurde in den Vesikeln glutamaterger Synapsen gefunden, ist mitverantwortlich für die Expression von glutamatergen NMDA-Rezeptoren und ist an der Hirnentwicklung durch Neuronenmigration, synaptische Plastizität, zelluläre Differenzierung und Myelinisierung beteiligt. Dysbindin spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung und Erhaltung von Synapsen und bei der Signaltransduktion. Vielversprechend scheinen auch RGS4 (*Regulator of G-protein signaling 4*) auf 1q21-22 und G72/DAAO (*D-aminoacid oxidase*) auf 13q22-34. RGS4 ist

wahrscheinlich an der intrazellulären G-Protein-gekoppelten Signaltransduktion beteiligt. Das G72-Protein scheint das Enzym DAAO zu beeinflussen, beide spielen möglicherweise eine Rolle bei der glutamatergen Transmission. Darüber hinaus sind DTNBP1 und RGS4 im Gehirn schizophrener Patienten in post-mortem-Studien in veränderter Expression gefunden worden. Schon immer diskutiert, doch genauso oft verworfen wurden Ergebnisse von Assoziationsstudien zu Genen bezüglich der klassischen Neurotransmitter Dopamin und Serotonin. Hier wird wie bei den bildgebenden Verfahren (s. Kapitel 1.2.1) die Forschung dadurch erschwert, dass man nicht ausschließen kann, dass die veränderte Expression entsprechender mRNA allein pharmakologisch bedingt ist. Falls DRD3, das für den D₃-Rezeptor kodiert, und der T102C-Polymorphismus, der für die Expression des 5HT_{2A}-Rezeptors verantwortlich ist, überhaupt eine Rolle in der genetischen Anfälligkeit spielen, dann vermutlich nur als kleiner Teil des polygenetischen Gesamtbildes (Austin 2005, Sullivan 2005, Owen et al. 2004, Harrison und Owen 2003).

Ein weiterer Ansatz, verantwortliche Gene zu identifizieren, ist der, direkt veränderte Chromosomenabschnitte bei Erkrankten ausfindig zu machen. Die balancierte reziproke Translokation t(1;11)(q42;q14.3) scheint in der Schizophrenie gehäuft aufzutreten und die Expression von einem Gen namens DISC1 (*Disrupted in schizophrenia 1*) auf Chromosom 1q42 zu stören. DISC1 moduliert das intrazelluläre Zytoskelett, das Auswirkungen auf Neuronenarchitektur, Neuronenwachstum und den intrazellulären Transport hat. Zusammenhänge zwischen den beim DiGeorge-Syndrom gefunden Deletionen auf Chromosom 22q11 und dem bei der Schizophrenie genau dort gefundenem Polymorphismus werden ebenfalls untersucht, da beim DiGeorge-Syndrom neben kraniofazialer Dysplasie und kongenitalem Herzfehler auffällig ist, dass das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, drastisch erhöht ist. Auf 22q11 liegt außerdem das Gen COMT, das für die Catechol-O-Methyl-Transferase kodiert, welches als Schlüsselenzym für den Dopaminabbau fungiert. Einiges spricht dafür, dass die Expression von COMT bei Schizophrenen herunterreguliert ist (Owen et al. 2004).

Die meisten der derzeit diskutierten Gene beeinflussen also fundamentale Prozesse wie Hirnentwicklung und -plastizität, neuronale, interessanterweise überwiegend glutamaterge, Erregungsübertragung und Signaltransduktion. Der endgültige Beweis dafür, dass diese Vorgänge verändert in der Schizophrenie ablaufen, steht aus. Die bis jetzt gefundenen Gene können nur einen kleinen Anteil des genetischen Risikos für die Schizophrenie erklären (Harrison und Owen 2003).

Schizophrenen Psychosen fehlen also durch eine unvollständige Penetranz, genetische, ätiologische und klinische Heterogenität definierte Phänotypen (Pulver 2000). Quantitative Abweichungen von Gehirnstruktur oder -funktion, unabhängig von der klinischen Symptomatik und Ätiopathogenese, repräsentieren möglicherweise genauer die direkten Effekte krankheitsverantwortlicher Gene (McDonald et al. 2004). Solche biologischen Marker, sogenannte Endophänotypen (Gottesman und Gould 2003) haben den Vorteil eines einfacheren Phänotyps, einer höheren Penetranz und einer objektiveren Diagnosestellung (Pulver 2000). Gegenwärtig ist die beste Screeningmethode, um solche Endophänotypen zu identifizieren, nach Charakteristiken zu suchen, die nicht-schizophrene Verwandte schizophrener Patienten von Kontrollen unterscheiden (Thompson et al. 2005). Verbreitet sind sogenannte Hochrisiko (*High Risk*)-Studien, Untersuchungen an Kindern der Erkrankten, die mit erhöhtem Risiko Träger krankheitsverantwortlicher Gene sind. Bis jetzt ist es jedoch nicht gelungen, eindeutige Endophänotypen zu definieren, die den Rückschluss auf zugrundeliegende Genabschnitte erlauben (Owen et al. 2004).

1.3.1 Psychiatrische Erkrankungen bei Angehörigen

Ein Überblicksartikel zu drei großen Studien, der *Danish Adoption Study*, der *Iowa 500 non-500 Family Study* und der *Roscommon Family Study* fasst deren Ergebnisse zusammen: Schizophrenie, schizotype Persönlichkeitsstörungen, schizophreniforme Störung, schizoaffective Störung, und wahnhafte Störungen zeigen eine starke familiäre Häufung bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie; Angststörungen, uni- und bipolare affektive Störungen dagegen nicht (Kendler und Gardner 1997). Dies stimmt weitgehend mit Ergebnissen des *New York High Risk Project* überein, die jedoch eine erhöhte Rate an affektiven Störungen ähnlich der von Kindern depressiver Eltern ermittelten (Erlenmeyer-Kimling et al. 1997). In einer aktuellen Studie in Finnland weisen 16% von 183 Verwandten eine Psychose wie Schizophrenie, schizoaffective Psychose, wahnhafte Störung oder auch affektive Störung auf, dagegen nur 2% einer gesunden Vergleichsgruppe. Mehr als die Hälfte der Verwandten entwickeln eine psychiatrische Erkrankung, neben den genannten Psychosen vor allem nicht-psychotische Depressionen, Angststörungen, Alkoholabhängigkeit und Persönlichkeitsstörungen (Arajarvi et al. 2006).

Menschen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung zeigen eine Reihe von ähnlichen, jedoch nicht das Niveau einer Psychose erreichenden Symptomen wie Patienten mit schwerer chronischer Schizophrenie. Kennzeichnend für schizotypisches Verhalten sind nach ICD-10

vor allem seltsam anmutendes, exzentrisches und eigentümliches Benehmen, die Tendenz zu sozialem Rückzug, Anhedonie, Beziehungs- und paranoide Ideen, bizarre Überzeugungen und magisches Denken (Olbrich et al. 2004).

Familienstudien zeigen, dass Persönlichkeitsstrukturen wie verringerte Sozialkompetenz, mangelnde Kooperativität, Frustrationsintoleranz, Ängstlichkeit, Aggressivität, Anhedonie, Rigidität und Neurotizismus bei gesunden Angehörigen Schizophrener vermehrt ausgeprägt sind, die zum Teil mit den ICD-10-Kriterien für die schizotype Persönlichkeitsstörung überlappen (Glatt et al. 2006, Klosterkötter 1996, Maier et al. 1994). Diese Persönlichkeitsauffälligkeiten wurden vor allem bei Angehörigen mit schizotypem Muster gefunden (Bora und Veznedaroglu 2007). Verschiedene Forscher postulieren, dass soziale und kognitive Defizite des gesamten Schizophreniespektrums, dazu gehören die Schizophrenie, die schizoaffective Psychose, die schizotype und die paranoide Persönlichkeitsstörung, das Resultat einer gemeinsamen zugrundeliegenden genetischen Diathese in Kombination mit Umweltfaktoren sind (Siever und Davis 2004).

Die psychopathologischen Auffälligkeiten, insbesondere bei Kindern können also genetisch determiniert sein, durch das Aufwachsen in einer gemeinsamen Umwelt bedingt oder aber auch nur eine mögliche Reaktion oder Anpassung an das Zusammenleben mit einem psychotischen Familienmitglied sein (Gottesman 1993).

1.3.2 Hirnmorphologische und hirnfunktionelle Veränderungen bei Angehörigen

Studien zu Hirnvolumen und Hirnstruktur zeigen ähnliche, aber weniger betonte Abnormalitäten bei Verwandten im Vergleich zu schizophrenen Patienten (Lawrie et al. 2001). MRT-Untersuchungen bei Verwandten zeigen bilateral orbitale, präfrontale und prämotorische Verluste der grauen Substanz des Frontalhirns, des Thalamus, des Striatums und der Insula, linkslaterale temporale Volumendefizite der grauen Substanz sowie linkslaterale frontotemporale Volumenreduktionen der weißen Substanz als Korrelat intrahemisphärischer Verbindungsstrukturen zwischen linkem präfrontalen und temporoparietalen Kortex (McDonald et al. 2004) wie auch größere Seitenventrikel (Sharma et al. 1998) und dritte Ventrikel (Lawrie et al. 1999). Das stimmt mit Zwillingsstudien, die insbesondere Änderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex aufzeichneten (Cannon et al. 2002) und Hochrisiko-Untersuchungen überein, die eine linkslaterale Volumenreduktion des Amygdala-Hippocampus-Komplexes und bilateral verkleinerte Thalami zeigten (Keshavan et al. 2002a, Lawrie et al. 2001, 1999). Sowohl Lawrie et al. als auch Cannon et al. konnten

zeigen, dass der Grad der neuroanatomischen Auffälligkeiten bei Hochrisikopatienten positiv zu der Anzahl der an Schizophrenie erkrankten Familienmitglieder korreliert. fMRT-Studien zeigen eine verstärkte Aktivierung dorsolateraler präfrontaler Hirnareale (Seidman et al. 2006), aber ähnlich den Befunden bei der Schizophrenie auch verminderte Aktivität (Keshavan et al. 2002b). Zwillingsstudien, die vergrößerte Ventrikel und kleinere Hippocampi beim diskordanten monozygoten Zwilling in deutlich geringerem Ausmaß verifizieren konnten, unterstützen den Einfluss externer Faktoren auf die Hirnentwicklung (Suddath et al. 1990, Reveley et al. 1982). Veränderungen präfrontaler und temporaler Strukturen, resultierend in Defiziten von Exekutivfunktionen und Gedächtnis, scheinen also vererbt zu sein. Aber andere peri- und postnatale Faktoren sind nötig, um gewichtigere Abnormalitäten von Hirnstrukturen wie Hippocampus und Amygdala hervorzurufen, die dann zu schwerwiegenden kognitiven Störungen und in die manifeste Schizophrenie hinein führen, die ihrerseits im Fortschreiten der Erkrankung strukturelle Änderungen hervorzurufen mag (Lawrie et al. 2001).

1.3.3 Neuropsychologische und neurologische Veränderungen bei Angehörigen

Ähnlich den neurologischen Veränderungen schizophrener Patienten (s. Kapitel 1.2.2) wurden bei Angehörigen *neurologische* „weiche“ Zeichen wie z.B. Störungen der Bewegungskoordination, der sensorischen Integrationsfähigkeiten und bei der Ausführung von Bewegungsabfolgen (Yazici et al. 2002, Ismail et al. 1998) und „harte“ Zeichen wie z.B. asymmetrische Fazialisschwäche, einseitige Hyperreflexie, Babinski-Zeichen, Dysdiadochokinese, Agraphästhesie, Muskelhypotonie oder choreiforme Bewegungen registriert (Kinney et al. 1991). Verwandte liegen in ihren neurologischen Auffälligkeiten meist zwischen Patienten und gesunder Kontrollgruppe (Yazici et al. 2002, Ismail et al. 1998) und sind bei diskordanten monozygoten Zwillingen bei beiden, aber ausgeprägter beim kranken Zwilling vorhanden (Cantor-Graae et al. 1994).

Eine große Metaanalyse von 58 Studien mit Daten von mehr als 2800 Angehörigen fand signifikante geringe bis moderate *neuropsychologische* Veränderungen in allen Bereichen der Kognition, vor allem bezüglich Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Exekutivfunktionen, räumlicher und Sprachfähigkeiten. Die kognitiven Einschränkungen sind deutlich geringer ausgeprägt als bei schizophrenen Verwandten und in etwa vergleichbar mit denen bei Quecksilberbelastung, HIV-Infektion ohne AIDS-Symptomatik oder mildem Schädel-Hirn-Trauma (Snitz et al. 2006). Als Ausdruck verminderter Aufmerksamkeit und

Informationsverarbeitung treten auch bei Verwandten bei der Ausführung von langsamen Folgebewegungen der Augen zu 25-40% Sakkaden auf, bei Schizophrenen zu 40-80%, dagegen bei unbelasteten Personen nur zu 8% (Holzman 2000) und die P300-Amplitude und -latenz der akustisch evozierten Potenziale ist über der Temporoparietalregion ebenso reduziert (Winterer et al. 2003) wie die P50-Suppression (Clementz et al. 1998). Defizite von Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und bei der Ausführung von Exekutivfunktionen bei Verwandten werden wie bei den schizophrenen Patienten mit präfrontalen und temporalen Veränderungen in Verbindung gebracht (Seidman et al. 2006).

Eine festgestellte Lateralität bei der Ausführung motorischer (Flyckt et al. 1999) und intellektueller Fähigkeiten führte zu der These, dass eine Asymmetrie von Hirnfunktionen bei nicht betroffenen Verwandten proportional zur genetischen Vulnerabilität auftritt (Kravariti et al. 2006).

1.4 Das Autonome Nervensystem

Vegetative und neuroendokrine Systeme kontrollieren und koordinieren diejenigen Funktionen, die das innere Milieu des Körpers an die externen und internen Belastungen, denen der Organismus ausgesetzt ist, anpassen (Schmidt et al. 2005).

So unterliegen Herz-, Kreislauf- und Atmungsfunktionen, Verdauung, Stoffwechsel und Ausscheidung, Wärme- und Energiehaushalt sowie Sexualfunktionen der ständigen Kontrolle des vegetativen Nervensystems. Die Angriffsorte sind im Wesentlichen die glatte Muskulatur der Eingeweide, der Gefäße und des Auges, das Herz, die Drüsen, Leber, Niere und Fettgewebe (Mutschler et al. 2007).

Da die genannten Funktionen nicht oder nur in geringem Maße willkürlich beeinflusst werden können, bezeichnet man diesen Teil des Nervensystems als autonomes Nervensystem (ANS) (Mutschler et al. 2007).

1.4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das periphere ANS besteht aus Sympathikus, Parasympathikus und Darmnervensystem. Ihr Grundelement besteht aus zwei Populationen hintereinandergeschalteter Neurone. Das erste Neuron leitet Erregungen vom Zentralnervensystem (ZNS) zu einem vegetativen Ganglion, in dem die Umschaltung auf das zweite, zum Erfolgsorgan ziehenden Neuron erfolgt (Mutschler et al. 2007). Die Zellkörper der ersten (präganglionären) Neurone des Sympathikus liegen im

thorako-lumbalen Rückenmark und die der zweiten (postganglionären) Neurone paravertebral in den sogenannten Grenzsträngen und prävertebral vor der Aorta. Die präganglionären Neurone des Parasympathikus liegen im Hirnstamm und sakralen Rückenmark und projizieren zu den organnah liegenden postganglionären Neuronen (Schmidt et al. 2005).

Deshalb ist das erste Neuron des Sympathikus stets kürzer als das zweite Neuron, das bis zum Erfolgsorgan zieht. Beim Parasympathikus dagegen ist, bedingt durch die intramurale Lage der Ganglien in den Erfolgsorganen das erste Neuron entsprechend länger als das zweite. In beiden Systemen ist das erste Neuron schwach ummarkt, während das zweite Neuron nahezu marklos ist (Trepel 1999).

Die Afferenzen kommen von mechano- oder chemosensiblen Sensoren der inneren Organe und werden nicht in einen sympathischen und parasympathischen Teil gegliedert, da sie weder funktionell noch strukturell eine Zweigliederung aufweisen. Sie haben wie somatosensible Afferenzen ihr erstes Neuron in einem Spinalganglion bzw. einem Hirnnervenganglion, dessen Axon in Hinter- und Seitenstrang des Rückenmarks oder in entsprechende Zentren des Hirnstamms projiziert (Trepel 1999).

Den Aufbau des ANS zeigt in schematischer Übersicht Abb. 1.1.

Klassische Transmitter in der Signalübertragung sind Acetylcholin und Noradrenalin. Acetylcholin wird von allen präganglionären Nervenendigungen ausgeschüttet und bindet an nikotinerge und muskarinerge Rezeptoren der postganglionären Neurone. Außerdem ist es Überträgerstoff der meisten postganglionären parasympathischen Neuronen und wirkt an den muskarinergen Rezeptoren der Erfolgsorgane. Transmitter im sympathischen postganglionären System ist meist Noradrenalin. Die Zellen des Nebennierenmarks, die entwicklungsgeschichtlich den postganglionären Neuronen homolog sind, schütten Adrenalin und Noradrenalin aus. Adrenalin und Noradrenalin wirken über α - und β -Adrenozeptoren. Nur die sympathisch innervierten Schweißdrüsen und möglicherweise Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur werden ebenfalls über Acetylcholin innerviert (Schmidt et al. 2005).

[illegible]

Die spinalen parasympathischen und sympathischen Systeme unterliegen hemmenden und erregenden Einflüssen des ZNS. In der Medulla oblongata des Hirnstamms befinden sich die neuronalen Korrelate für Regulation des arteriellen Blutdrucks, der Verdauung und der Atmung für die einfache Servokontrolle. Bei allen komplexeren vegetativen Funktionen steht die medulläre Selbststeuerung wiederum unter Kontrolle des Hypothalamus als Teil des Zwischenhirns. Er ist mit verschiedenen Teilen des ZNS afferent und efferent verbunden und integriert vegetative, endokrine und somatomotrische Systeme zu homöostatischen Regulationen und Verhaltensweisen, die das Überleben der Individuen einer Art gewährleisten (Schmidt et al. 2005).

Im limbischen System, das dem Hypothalamus übergeordnet ist, werden Erlebnisinhalte affektiv bewertet und gespeichert. Aufgrund dieser Informationen ist der Organismus in der Lage, die elementaren hypothalamischen Verhaltensmuster zu modifizieren und der jeweiligen Umweltsituation anzupassen. Für den Menschen kommt dieser Region eine besondere Bedeutung für Entstehung von Motivation und emotionalen Reaktionen zu. Das macht verständlich, dass Gefühlszustände von einer Reihe vegetativer Funktionen begleitet werden (Mutschler et al. 2007).

1.4.2 Die kardiale autonome Funktion und ihre Bedeutung

Die Herzfrequenz und ihr Rhythmus unterliegen der Modulation des ANS. Die Neurone des Sympathikus befinden sich in den Seitenhörnern der oberen thorakalen Segmente des Rückenmarks und erreichen als Nn. cardiaci die Substrukturen des Herzens und der Koronargefäße. An den Schrittmacherzellen steigert er die Spontanaktivität (positiv chronotrope Wirkung), im Erregungsleitungssystem wird die Fortleitung der Erregung beschleunigt (positiv dromotrope Wirkung), im Bereich der Vorhof- und Kammermuskulatur steigert der Sympathikus die Kraftentwicklung unabhängig von der Vordehnung (positiv inotrope Wirkung). Der Sympathikus hat außerdem vasodilatatorische Effekte auf das Koronarsystem (Schmidt et al. 2005).

Entsprechend seiner begrenzten anatomischen Verteilung ist die Wirkung des Parasympathikus mit seinen Rami cardiaci des N. vagus fast ausschließlich auf die Strukturen des Vorhofes begrenzt, er wirkt negativ chronotrop auf den Sinusknoten, negativ dromotrop am AV-Knoten und gering negativ inotrop an der Vorhofmuskulatur (Schmidt et al. 2005).

Die nervale Beeinflussung der Erregungsbildung und Erregungsleitung wird durch Veränderungen an Ionenkanälen und einer damit einhergehenden Verstärkung oder Inhibierung von Ionenströmen vermittelt (Mutschler et al. 2007).

Unter Ruhebedingungen interagieren die beiden Zweige des ANS stets miteinander und können sich einerseits im Sinne der reziproken Erregung gegenseitig stimulieren, andererseits einander durch akzentuierten Antagonismus hemmen (Schwartz et al. 1973, Levy 1971). Efferente vagale und sympathische auf den Sinusknoten gerichtete Entladungen finden synchron statt, können aber durch zentrale (s. Kapitel 1.4.1) und periphere Oszillatoren wie arterielle Druckschwankungen und Atembewegungen moduliert werden (Malliani et al. 1991). Die Feineinstellung der Kontrollmechanismen resultiert in Kurzzeit- oder Langzeitschwankungen der Herzfrequenz (HR) mit jedem einzelnen Herzschlag (Akselrod et al. 1981). Diese *Herzratenvariabilität* (HRV) ist definiert als das Ausmaß der Schwankungen des Sinusrhythmus um den Mittelwert. Die durch statistische Verfahren generierten Kennwerte der HRV gelten als Indikatoren der autonomen Modulation. Grundlage aller Verfahren ist die Analyse des EKGs mit der Bestimmung der Abstände aufeinanderfolgender, regulärer QRS-Komplexe (Birkhofer et al. 2005). Klassischen linearen Verfahren zur Bestimmung der HRV stehen heute nicht-lineare Verfahren gegenüber, die der komplexen und keinesfalls linearen Natur der HRV besser gerecht werden.

Eine hohe HRV ist ein Zeichen für die erhaltene Adaptationsfähigkeit des ANS. Klinischer Ausdruck einer Imbalance des ANS ist eine verminderte HRV, die bei bestimmten Erkrankungen mit autonomer Neuropathie wie z.B. Diabetes mellitus (Vinik et al. 2003), Alkoholerkrankung (Bär et al. 2006a), arterieller Hypertonie (Pagani und Lucini 2001) oder Hyperthyreose (Chen et al. 2007, 2006) sowie durch Medikamente reduziert oder aufgehoben sein kann (Birkhofer et al. 2005).

Der Barorezeptorreflex

Viele Störungen von außen bedrohen die kardiovaskuläre Homöostase und müssen kompensiert werden. Klassische Störungen, mit denen der Körper immer konfrontiert ist, sind Positionswechsel mit vermindertem venösen Rückstrom oder Muskelaktivität, die zu Vasodilatation führt. Der damit einhergehende Blutdruckabfall würde zu einem inadäquaten Perfusionsdruck lebenswichtiger Organe führen. Die wichtigste Komponente, die solche Blutdruckänderungen reguliert, ist der Barorezeptorreflex (Dampney et al. 2002).

Der Barorezeptorreflex gehört zu den phasischen, kurzfristigen Regulationsmechanismen und stellt einen geschlossenen Regelkreis (Abb. 1.2) dar, über den der mittlere arterielle Blutdruck

konstant gehalten wird. Die arteriellen Baro- oder Pressorezeptoren liegen an der Grenze zwischen Adventitia und Media des Aortenbogens, des Karotissinus und in anderen großen thorakalen und zervikalen Arterien in Form buschartig verflochtener Nervenfasern mit Rezeptoren in Form ovaler, innerlich lamellierter Endorgane. Sie werden durch Dehnung der Gefäßwände in Abhängigkeit von der Größe des transmuralen Drucks erregt. Die funktionell wichtigsten Baroreflexareale liegen im Aortenbogen und Karotissinus. Sie liefern nicht nur Informationen über den mittleren arteriellen Druck, sondern registrieren auch die Änderungsgeschwindigkeit von Druckreizen, besitzen also die Eigenschaft von Proportional-Differenzial-Sensoren und erfassen somit zugleich die Größe der Druckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs und die Herzfrequenz (Schmidt et al. 2005). Dass Änderungen des RR-Intervalls als Antwort auf spontane Änderungen des systolischen Blutdrucks auf den Baroreflex zurückzuführen sind, wurde in einem Tierexperiment an Katzen gezeigt, bei denen die sinuortale Region denerviert wurde (Bertinieri et al. 1985).

Afferenzen von den arteriellen Barorezeptoren laufen im N. glossopharyngeus und im N. vagus. Sie erregen Neurone im Nucl. tractus solitarii, diese projizieren zu Interneuronen in kaudalen und intermediären Teilen der ventrolateralen Medulla oblongata, welche einerseits die sympathischen Neurone in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata hemmen, andererseits parasympathische Neurone im Nucl. ambiguus erregen. Hemmender Überträgerstoff ist γ -Amino-Buttersäure (GABA), Transmitter an allen anderen Synapsen dieses Reflexweges ist Glutamat. Sympathoexzitatorische Neurone der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata projizieren direkt zu kardialen und vasomotorischen sympathischen präganglionären Neuronen des Thorakal- und Lumbalmarks (Dampney et al. 2002).

Wenn die Barorezeptoren erregt werden, werden Vasokonstriktorneurone der Widerstandsgefäße und sympathische Kardiomotoneurone reflektorisch gehemmt und parasympathische Kardiomotoneurone reflektorisch erregt. Das führt zum Abfall des totalen peripheren Widerstands (TPW) und durch Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktionskraft zur Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV). Beide Vorgänge führen direkt und indirekt über Abnahme des zentralen Venendrucks mit Abnahme des Schlagvolumens zur Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Abnahme der Aktivität in den arteriellen Barorezeptoren bewirkt das Gegenteil (Schmidt et al. 2005).

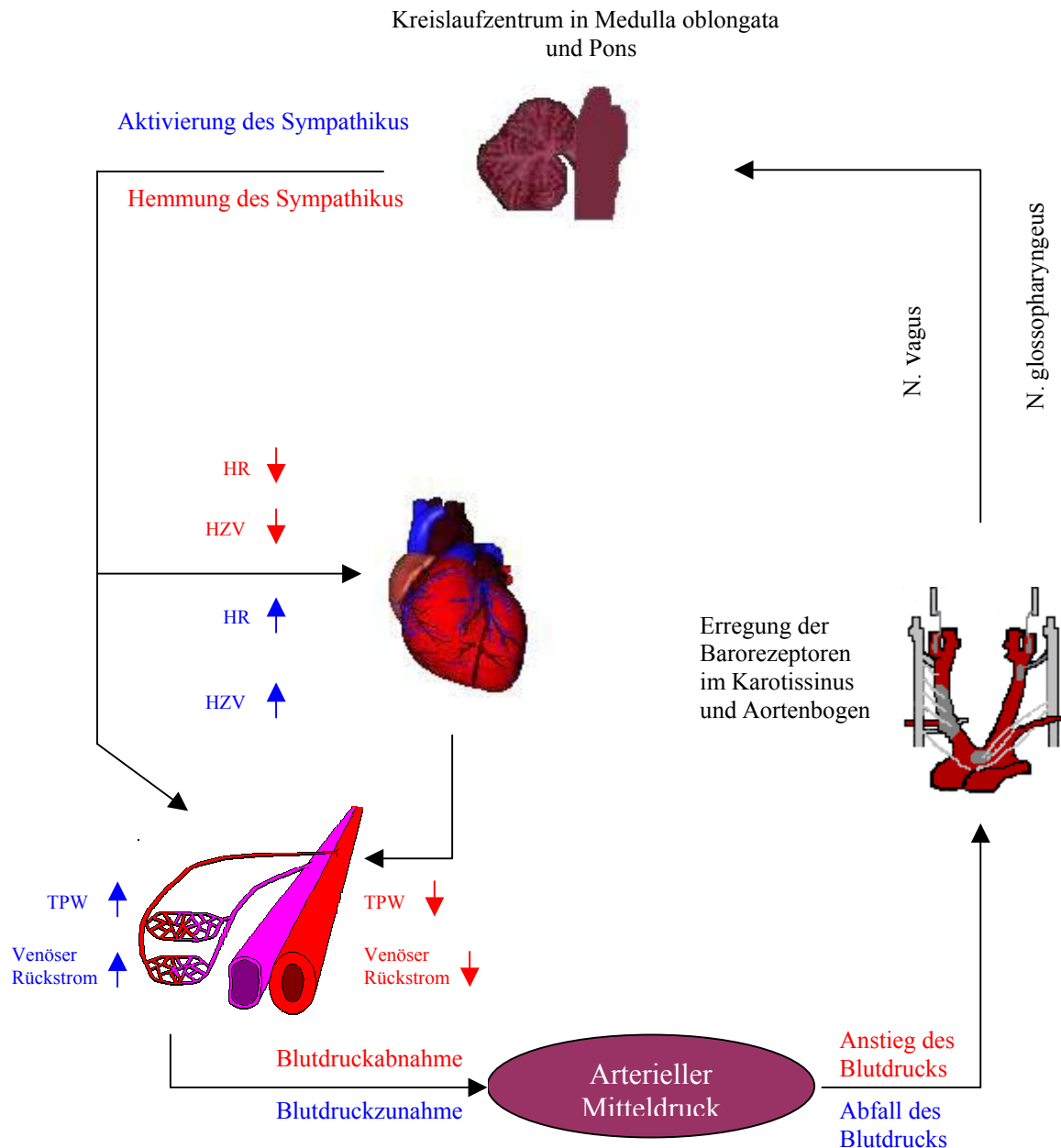


Abb. 1.2 Blutdruckregulation über den Barorezeptorreflex: Der primäre Anstieg oder Abfall des arteriellen Drucks wird durch die Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen gemessen. Die Höhe des Druckes wird dann durch den N. vagus und den N. glossopharyngeus an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und der Pons weitergegeben. Dort kommt es bei einem erhöhten Blutdruck zur Hemmung und bei erniedrigtem Blutdruck zur Aktivierung des Sympathikus. Ersteres führt zur Abnahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens sowie zu einer Vasodilatation, welche eine Reduktion des totalen peripheren Widerstandes und somit einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen zur Folge hat. Dadurch nimmt der arterielle Druck ab. Im Falle einer Aktivierung des Sympathikus wird die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen erhöht, die Gefäße kontrahieren sich und der totale periphere Widerstand erhöht sich. Dies führt zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herz. Diese Mechanismen haben eine Zunahme des Blutdrucks zur Folge.

HR = Herzfrequenz

HZV = Herzzeitvolumen

TPW = totaler peripherer Widerstand

Aufgrund der kontinuierlichen Entladungscharakteristik bei stationären Drücken sind diese hemmenden Einflüsse bereits bei normalen Blutdruckwerten wirksam. Der Barorezeptorreflex übt damit die Funktion eines Blutdruckzüglers aus (Schmidt et al. 2005). Wie empfindlich oder sensitiv der Barorezeptorreflex auf Blutdruckänderungen reagiert, wird als *Baroreflexsensitivität* (BRS) bezeichnet.

Klassisches Beispiel für eine pathologisch verminderte Baroreflexsensitivität ist die chronische Herzinsuffizienz. Der durch die körpereigene Gegenregulation erhöhte Sympathikotonus ist verantwortlich für eine reduzierte BRS, was wiederum zu einer Abnahme der Fähigkeit zur Zügelung des Sympathikus führt (Grassi et al. 1995). Dies verstärkt das Überwiegen der sympathischen Kräfte und geht einher mit schlechter Prognose (Osterziel et al. 1995).

QT-Intervall-Variabilität

Die Messung der Länge des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG ist bei Patienten mit dem kongenitalen langen QT-Syndrom und bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung längst zur Risikostratifizierung etabliert (Bonnemeier 2007, Glassman und Bigger 2001). Ein verlängertes QT-Intervall ist Ausdruck einer Verzögerung der ventrikulären Repolarisationsphase, welche zu einer erhöhten Vulnerabilität für maligne ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de Pointes-Tachykardien) führen kann. Im Gegensatz zur absoluten QT-Intervall-Dauer, stellt die QT-Intervall-Variabilität (QTV) einen dynamischen Parameter dar und ist abhängig von der zugrundeliegenden Herzfrequenz und einer Vielzahl physiologischer Interaktionen. Sie beschreibt die Variabilität der QT-Dauer mit jedem Herzschlag bei physiologischen Herzfrequenzen. Sie ist Ausdruck der Spontanvariabilität und Homogenität der ventrikulären Repolarisationsdauer und -morphologie, verursacht durch Veränderungen der Ionenkanalaktivität und/oder der Anzahl von involvierten Ionenkanälen. Strukturelle myokardiale Veränderungen wie Fibrose und Ischämie führen zu solch einer veränderten Ionenkanalaktivierung (Bonnemeier 2007).

Atiga et al. konnten zeigen, dass der QT-Variabilitätsindex (QTvi) bei Patienten mit malignen ventrikulären Arrhythmien signifikant erhöht ist und dass dieser bei der Identifikation des Risikos für ventrikuläre Arrhythmien der Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und HRV überlegen ist (Atiga et al. 1998). Der QTV wird als Ausdruck einer gesteigerten elektrischen myokardialen Vulnerabilität mehr und mehr Bedeutung beigemessen (Bonnemeier 2007).

1.4.3 Veränderungen des autonomen Nervensystems in der Schizophrenie

Bei schizophrenen Erkrankten kann eine Vielfalt autonomer Veränderungen beobachtet werden. Typisch sind umschriebene Vasodilatation und -konstriktion, Hyper- und Hyposalivation, Obstipation und Diarrhoe, Polyurie und Oligurie sowie Veränderungen von Libido und Potenz und Störungen der Schlaf-Wach-Regulation (Olbrich et al. 2004). Die Störungen sind wahrscheinlich Ausdruck einer Dysfunktion vegetativer Zentren und finden sich sowohl während akuter psychotischer Exazerbationen als auch im Prodromalstadium oder in Remission. Charakteristisch ist das episodische Vorkommen dieser Störungen, wobei nicht selten ein Wechsel zwischen Hyper- und Hypofunktion beobachtet werden (Olbrich et al. 2004).

Die periphere autonome Aktivität kann unter anderem durch Messungen von Herzfrequenz, Blutdruck und deren Variabilität sowie durch Analyse des Barorezeptorreflexes und der QT-Variabilität beschrieben werden.

Herzfrequenz und Herzratenvariabilität

Viele Studien berichten von einer erhöhten Herzfrequenz bei schizophrenen Patienten (Zahn et al. 1997, Rechlin et al. 1994, Volz et al. 1994). Nur wenige Studien beschäftigen sich mit der HRV in der Schizophrenie und erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Bei diesen Studien waren die Patienten zum Großteil in antipsychotischer Behandlung. Sofern nicht der Einfluss der Antipsychotika (AP) auf die HRV untersucht wurde (Agelink et al. 2001a, 1998), sondern eine Aussage zur HRV in der schizophrenen Erkrankung getroffen wurde (Toichi et al. 1999, Malaspina et al. 1997) ist dies ein bekannter Störfaktor. Bereits nach vier Wochen Behandlung mit atypischen AP wie dem anticholinerg wirkenden Clozapin weisen alle Patienten eine funktionelle autonome Neuropathie auf (Rechlin et al. 1994). So wird die HRV unter einigen AP wie dem Clozapin nachweislich verringert (Agelink et al. 2001a, Cohen et al. 2001, Zahn und Pickar 1993). Jüngst konnten auch bei unmedizierten Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie eine verminderte HRV gezeigt werden (Bär et al. 2007a,b, 2005, Mujica-Parodi et al. 2005), was den direkten Zusammenhang von Erkrankung und veränderter HRV unterstreicht. Dabei änderte sich die HRV nicht signifikant nach Beginn einer antipsychotischen Behandlung (Bär et al. 2005). Bär et al. diskutieren als Ursache eine Hypoaktivität des efferenten Parasympathikus, konnten in ersten Studien aber keine damit einhergehende Überfunktion des Sympathikus nachweisen (Bär et al. 2005). Auch Langzeit-EKG-Aufzeichnungen konnten die reduzierte vagale Modulation am Herzen bestätigen und fanden zusätzlich eine Reduktion der physiologisch gesteigerten vagalen Modulation über

Nacht (Böttger et al. 2006). Eine positive Korrelation einer vagalen Dysfunktion zur Positivsymptomatik (Bär et al. 2008b, 2007a, Kim et al. 2004, Toichi et al. 1999) sowie negative Korrelation zur Dauer der Erkrankung (Bär et al. 2007a,b, 2005) konnte in einigen Studien gezeigt werden, in anderen nicht (Mujica-Parodi et al. 2005).

Blutdruck und Blutdruckvariabilität

Schizophrene, unmedizierte Patienten zeigten in der akuten psychotischen Episode signifikant erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte (Bär et al. 2007a, 2006b, Volz et al. 1994). Keiner der Parameter der Blutdruckvariabilität war dagegen verändert (Bär et al. 2007a, 2006b). Die Analyse der Blutdruckvariabilität kann analog zur HRV-Analyse ergänzend durchgeführt werden, um die Physiologie und Pathophysiologie der kardiovaskulären Regulation besser zu verstehen. Die autonome Dysfunktion bei schizophrenen Patienten scheint somit hauptsächlich durch die Herzfrequenzkomponente der kardiovaskulären Regulation widergespiegelt zu werden.

Baroreflexsensitivität

Kürzlich konnte eine Abnahme der BRS in der akuten Schizophrenie und somit eine schwere Dysfunktion der kardialen Regulation gezeigt werden (Bär et al. 2007a). Die 21 Patienten dieser Studie waren dabei nicht in antipsychotischer Behandlung. Die gefundenen Veränderungen sind physiologischen Adaptationsprozessen vergleichbar. Bestimmte Umstände wie Angst und emotionaler Stress, die den Körper in erhöhte Alarm-, Verteidigungs- oder gar Fluchtbereitschaft versetzen oder körperliche Belastung selbst erfordern sowohl einen Anstieg von Herzfrequenz als auch Blutdruck (Dampney et al. 2002). Bär et al. vermuten, dass der Erregungszustand der paranoiden Schizophrenie und kognitive Belastung ähnliche autonome Veränderungen hervorrufen (Bär et al. 2007a). Diese unterliegen einem zentralen Kommando und haben als Voraussetzung eine Inhibition des Barorezeptorreflexes. Schlüsselrolle scheinen hier dorsomediale und paraventrikuläre Regionen des Hypothalamus, die Amygdala und andere kortikale Regionen zu spielen (Dampney et al. 2002). Bär et al. diskutieren eine Dysfunktion des autonomen Amygdala-Präfrontalhirn-Systems, die zu verminderter efferenter vagaler Aktivität und folglich Tachykardie, verminderter BRS und HRV führt. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit schizophrener Patienten (Bär et al. 2007a).

QT-Intervall-Variabilität

Es gibt bislang eine Studie zur QTV an 25 akut erkrankten, unmedizierten schizophrenen Patienten (Bär et al. 2007c). Dort ist die Variabilität der mittleren QT-Intervall-Länge ebenso signifikant erhöht wie der QT-Intervall-Variabilitäts-Index (QTvi), der im Kapitel 3.4.3 genauer erläutert wird und vereinfachend einen Messwert der um die RR-Intervall-Variabilität normalisierten QTV darstellt. Das bedeutet, dass einige QT-Intervalle zu lang und demzufolge die Repolarisationsphasen einiger Herzzyklen anfällig für Rhythmusstörungen sind (Bär et al. 2007c). Das hat besondere Bedeutung in der Hinsicht, dass viele AP das QT-Intervall zusätzlich verlängern können (Glassman und Bigger 2001). Die Erhöhung des QTvi ist vermutlich durch gesteigerte sympathische Aktivität bedingt (Bär et al. 2007c, Yeragani et al. 2000). Der Ausprägungsgrad von Halluzinationen und Wahn korreliert dabei positiv mit dem QTvi, was die Vermutung nahe legt, dass schwer psychotische Patienten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, Arrhythmien zu entwickeln (Bär et al. 2007c).

1.4.4 Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Angehörigen

Studien zum autonomen Nervensystem bei Angehörigen beschränken sich bislang auf die Messungen zur elektrodermalen Hautaktivität (EDA). Darunter versteht man die Messung des Hautwiderstandes, während eine geringe Spannung über Elektroden an der Palmarregion der Hand eingebracht wird (Dawson et al. 2000). Die älteste und aussagekräftigste Hochrisikostudie ist das von Mednick und Schulsinger 1962 initiierte *Copenhagen High Risk Project*. Kinder zwischen 10 und 19 Jahren wurden einer Hochrisikogruppe (207 Kinder mit einer schizophrenen Mutter) und eine Gruppe mit geringem Risiko (104 Kinder mit negativer psychiatrischer Familienanamnese) zugeordnet. Gemessen wurden phasische Änderungen des Hautwiderstandes auf einen akustischen Stimulus (*skin conductance orienting response*, SCOR) und die Zeit bis zur Gewöhnung (Habituation). Kinder eines schizophrenen Elternteils zeigten eine erhöhte, solche die in den folgenden fünf Jahren psychisch auffällig wurden sogar eine extrem hohe EDA (Mednick und Schulsinger 1968). Später konnte nach psychiatrischem Interview der Väter unter der Hochrisikogruppe noch eine Subgruppe mit extrem hohem Risiko von 30 Kindern definiert werden mit Vätern, bei denen eine Schizophrenie, schizotypische oder paranoide Persönlichkeitsstörung diagnostiziert wurde. Ein steigendes genetisches Risiko korrelierte signifikant mit einer erhöhten Anzahl unspezifischer Fluktuationen (*non-specific fluctuations*, NSF) im Sinne einer verminderten Habituation: Personen mit maternaler und paternaler Erkrankung zeigten gar keine, solche mit

nur einer schizophrenen Mutter geringe und solche mit gesunden Eltern zeigten eine schnelle Gewöhnung an den akustischen Stimulus. Bei der psychiatrischen Exploration von mehr als 90% dieser Kinder im Erwachsenenalter deckte man acht Schizophrenien in der Höchsttrisikogruppe auf, 23 bei Kindern von Müttern mit Schizophrenie und zwei Schizophrenien bei Kindern ohne Risiko. Im Kindesalter zeigten diejenigen, die später eine Schizophrenie entwickelten im Vergleich zu denen, die keine psychiatrische Erkrankung bekamen, eine höhere Rate an NSF und signifikant geringere Habituation (Hollister et al. 1994). Bei vielen akut erkrankten Schizophrenen findet sich als Ausdruck der Aktivierung des Sympathikus genau dieser Befund einer erhöhten EDA in Form einer erhöhten Rate an NSF (Zahn et al. 1991). Eine erhöhte EDA durch ein hohes Maß an NSF bei Angehörigen wird auch von anderen Forschern als möglicher psychophysiologischer Marker eines genetischen Risikos für die Schizophrenie postuliert (Iacono et al. 1999).

Auffälligster Befund bei schizophrenen Patienten ist aber das sogenannte *nonresponding* als Ausdruck einer verminderten EDA. 40-60% von chronisch Schizophrenen im Vergleich zu 5-10% der Gesunden reagieren gar nicht auf externe Stimuli, sind sogenannte *nonresponder* (Zahn et al. 1991). Manche Forscher sehen in dieser Eigenschaft einen Wesensparameter (*trait indicator*) schizophrener Patienten und Indikator der Vulnerabilität (Dawson et al. 1994). Andere Arbeiten konnten bei Risikokindern keinerlei Veränderung der EDA nachweisen (Erlenmeyer-Kimling et al. 1985).

Diese Auflistung zeigt die derzeitige Unsicherheit in Bezug auf die Frage, ob und inwiefern die EDA genetischer Marker ist oder nicht. Erschwert wird die kontroverse Diskussion durch mangelnde Standardisierung der Messmethoden, Uneinigkeit der Begriffsdefinition NSF und Habituation sowie die Tatsache, dass die EDA nicht einfaches peripheres Korrelat der sympathischen Aktivität ist, sondern Ausdruck einer Vielzahl psychophysiologischer Zustände wie Aufmerksamkeit, Erregung und Affekt, die meist durch Reiz-Antwort-Verhalten erzeugt werden. Dennoch sind die Studien zur EDA die einzigen zu autonomen Veränderungen bei Angehörigen schizophrener Patienten.

2 Ziele der Arbeit

Zwillings- und Adoptionsstudien haben eindeutig gezeigt, dass genetische Merkmalsvererbung eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie spielt. Zahlreiche Studien konnten bei nicht erkrankten Angehörigen hirnmorphologische, neurologische und neuropsychologische Auffälligkeiten nachweisen. Dabei sind die Abweichungen bei den Angehörigen qualitativ ähnlich denen bei schizophrenen Patienten, jedoch quantitativ geringer ausgeprägt.

Ziel unserer Studie war es, autonome kardiale Parameter bei Angehörigen ersten Grades von schizophrenen Patienten zu erfassen und zu untersuchen, ob die in verschiedenen Untersuchungen gefundenen autonomen Änderungen bei unmedizierten, akut schizophrenen Patienten auch genetischen Ursprungs sind. Dazu haben wir bei 27 Angehörigen und 27 gesunden Kontrollprobanden verschiedene Parameter als Indikatoren kardialer autonomer Aktivität untersucht.

Zur Erfassung autonomer kardiovaskulärer Dysfunktion untersuchten wir die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität (HRV). Letztere misst das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenzfluktuation und repräsentiert das Wechselspiel zwischen parasymphatischen und sympathischen Einfüssen auf Herz und Kreislauf.

Ob der systolische und diastolische Blutdruck bei Angehörigen ebenso verändert sind wie bei schizophrenen Patienten in der akuten Episode, war ebenfalls Gegenstand unserer Untersuchung.

Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Barorezeptorreflexes, der eine wichtige Rolle im Rahmen der kurzfristigen Blutdruckregulation spielt und hauptsächlich über den N. vagus moduliert wird. Um seine Funktion zu untersuchen und eine Aussage über die Funktion des Parasympathikus zu erhalten, haben wir die Baroreflexsensitivität (BRS) analysiert.

Ein weiteres Anliegen unserer Untersuchung war, die Variabilität des QT-Intervalls (QTV) zu bestimmen. Dies ist vermutlich vor allem sympathisch beeinflusst.

Von besonderem Interesse war, ob Änderungen bei Angehörigen unabhängig von Normabweichungen der Persönlichkeit auftreten. Aus diesem Grund wurden die Angehörigen einer Reihe testpsychometrischer Untersuchungen unterzogen.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Angehörige schizophrener Patienten

An der Untersuchung beteiligten sich 27 Angehörige ersten Grades von schizophrenen Patienten im Alter von 16 – 49 Jahren (27.4 ± 9.3 Jahre). Die Gruppe der Angehörigen setzte sich aus 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 27.3 ± 8.9 Jahren und 8 Männern mit einem Durchschnittsalter von 27.8 ± 10.8 Jahren zusammen. Entsprechend dem Verwandtschaftsgrad rekrutierten wir gesunde Geschwister ($n = 16$) und Kinder ($n = 11$) von stationären Patienten der psychiatrischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Bei den Patienten wurde zuvor das Vorliegen einer Schizophrenie durch einen Facharzt für Psychiatrie diagnostiziert. Ausschließlich Patienten mit einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises F20.0 nach ICD-10 wurden nach Angehörigen befragt. Diese wurden dann telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Von 78 gefragten Angehörigen nahmen 27 an der Untersuchung freiwillig teil.

Um das Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung oder anderer psychiatrischer Diagnosen auszuschließen, wurden die Angehörigen exploriert. Wir benutzen das SKID-II, strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-II: Persönlichkeitsstörungen nach Wittchen et al. (1997), um eventuell vorhandene Persönlichkeitsstörungen aufzudecken. Das FPI-R, Freiburger Persönlichkeitsinventar, Revidierte Form nach Fahrenberg et al. (2001) nutzen wir ebenfalls als Testbatterie.

3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Für die Studie konnten wir 27 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 18 – 50 Jahren (27.6 ± 8.3 Jahre) gewinnen, die außerdem bezüglich den Kriterien Geschlecht, Gewicht und Rauchgewohnheiten ausgewählt wurden. Diese Gruppe setzte sich ebenfalls aus 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 28.1 ± 9.2 Jahren und 8 Männern mit einem Durchschnittsalter von 26.4 ± 6.0 Jahren zusammen. Um das Bestehen einer psychiatrischen Erkrankung auszuschließen, wurden sie ebenfalls psychiatrisch exploriert.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen, außerdem Alkohol- und Drogenabusus wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nicht zugelassen waren außerdem Patienten und Gesunde mit einer regelmäßigen Einnahme von Medikamenten, die mit den Untersuchungen interagieren könnten wie beispielsweise Beta-Blocker oder Psychopharmaka. Sowohl Angehörige als auch Kontrollprobanden wurden gebeten, zwei Stunden vor der Untersuchung Nikotin und Koffein, schwere körperliche Belastungen sowie größere Mahlzeiten zu vermeiden.

Zu Beginn der Untersuchung wurden sowohl Patienten als auch gesunde Teilnehmer mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis in einem von der Ethikkommission der lokalen Medizinischen Fakultät erstellten Protokoll.

Eine Übersicht über die klinischen und demographischen Daten der Studienteilnehmer gibt Tabelle 3.1.

Tab. 3.1 Klinische und demographische Daten der Teilnehmer

Studienteilnehmer	27 Angehörige	27 Kontrollen
(männlich/weiblich)	(8 / 19)	(8 / 19)
Alter in Jahren	27.4 ± 9.3	27.6 ± 8.3
BMI	23.9 ± 3.3	18.1 ± 3.2
Schulbildung		
Hauptschule	n = 3	n = 0
Realschule	n = 7	n = 3
Gymnasium	n = 17	n = 21
unbekannt		n = 3
Raucher/Nichtraucher	8 / 19	5 / 19
<5 Zigaretten/Tag	n = 1	n = 2
5-10 Zigaretten/Tag	n = 1	n = 2
>10 Zigaretten/Tag	n = 6	n = 1
unbekannt		n = 3

3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung fand in einem ruhigen, angenehm warmen (22-24°C) Raum statt. Um tageszeitlich bedingte Schwankungen des ANS zu vermeiden wurden die Teilnehmer zwischen 15.00 Uhr und 18.00 Uhr untersucht.

Vor der Untersuchung wurden die Probanden standardisiert befragt, informiert und gebeten, den Fragebogen des SKID-II auszufüllen.

Der Aufzeichnung der Parameter ging eine 10-minütige Adaptationszeit in Liegeposition voraus, die der ausreichenden Entspannung der Studienteilnehmer diene. Anschließend wurden Blutdruck und Elektrokardiogramm mittels des Task Force[®] Monitors (TFM, CNSystems, Medizintechnik GmbH, Österreich) über eine Zeit von 30 Minuten abgeleitet. Die untersuchten Personen wurden gebeten, während der Messung regelmäßig zu atmen, weder zu sprechen noch einzuschlafen und sich so wenig wie möglich zu bewegen.

Nach der halbstündigen EKG-Aufzeichnung erfolgte die zweite Stufe des SKID-II in Form des halbstrukturierten Interviews. Das FPI-R wurde aus Zeitersparnis den Probanden zum Ausfüllen mit nach Hause gegeben.

3.3 Beschreibung der Geräte

3.3.1 Die Untersuchung mit dem Task Force[®] Monitor

Alle zu analysierenden Messwerte wurden mit dem Task Force[®] Monitor erhoben. Dabei handelt es sich um eine schmerzfreie und nicht-invasive Methode, um verschiedene Parameter des Herz-Kreislaufsystems zu ermitteln.

Die Kombination folgender Messverfahren wurde verwendet:

- 3-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) mit 6-Kanal-EKG-Anzeige
- oszillometrisches Blutdruckmessgerät
- kontinuierliches „beat to beat“ Blutdruckmessgerät

Die aus diesen Messverfahren abgeleiteten Biosignale wurden digitalisiert und an den PC weitergeleitet. Zum Abschluss der Messungen wurden die TFM-Messdaten in ein MS Excel[®] Format exportiert und standen uns für TFM-unabhängige Analysen zur Verfügung.

3.3.2 Elektrokardiographie

Die 6-Kanal EKG-Anzeige (Einthoven I, II, III und Goldberger aVL, aVF und aVR) wurde durch vier Spotelektroden nach klinisch üblicher Anordnung aufgenommen. Das EKG-Signal wurde im Gegensatz zu den meisten herkömmlichen EKGs mit 1000 Hz, also jede Millisekunde abgetastet. Dies erlaubt eine sehr exakte Bestimmung der RR-Intervalle und somit eine zuverlässige Berechnung der HRV und BRS.

3.3.3 Messung des Blutdrucks

Die aufeinanderfolgenden Blutdruckwerte wurden kontinuierlich durch die sogenannte *vascular unloading technique* erfasst. Dieses Prinzip der entspannten Gefäßwand wurde von Penaz zur nicht-invasiven Messung des kontinuierlichen Blutdrucks mittels elektropneumatischer Kontrollschleifen weiterentwickelt (Penaz et al. 1976). Er verwendete als Grundbestandteil einen photoelektrischen Plethysmograph. Zeige- und Mittelfinger liegen in einer aufblasbaren Druckmanschette. Einer der Finger wird in der Sagittalebene durchleuchtet. Jede Änderung der Blutfüllung des Fingers wird vom Photoelement aufgenommen, verstärkt und als Plethysmogramm angezeigt. Der Blutfluss kann durch Messung der Lichtintensität nach der Durchstrahlung berechnet werden. Durch die „Flying-V“-Fingermanschette wird der Blutfluss dieses Fingers so komprimiert, dass er unabhängig von den natürlichen Blutdruckschwankungen konstant und linear bleibt. Dazu regelt man den Druck von außen permanent nach, damit die Gefäßwand entspannt gehalten wird. Dieser aufzuwendende Gegendruck entspricht somit dem arteriellen Blutdruck (Fortin et al. 2006).

Der Task Force[®] erweiterte dieses System durch die Verwendung verschiedener konzentrischer synchronisierter Kontrollschleifen zur Verbesserung der Exaktheit und Stabilität der Messungen. Die inneren Kontrollschleifen sind verantwortlich für die schnelle Anpassung und Voraussetzung für die äußeren Kontrollschleifen, die für die Langzeitstabilität sorgen. Durch automatische Entspannung der Arterienwand, Durchleuchtungskontrolle, Erfassung von Streulicht bei Fingerbewegungen und separate Einlass- und Auslassventile einer digital kontrollierten Druckkammer sind wirkliche kontinuierliche Blutdruckmessungen möglich ohne Unterbrechungen für Rekalibrierung (Fortin et al. 2006).

Eine Absolutwertkorrektur erfolgte durch die Messung des oszillometrischen Blutdrucks, da der Blutdruck in den Fingerarterien durch deren Verantwortlichkeit für die Thermoregulation nicht dem systemischen Blutdruck der großen Arterien entspricht (Fortin et al. 2006).

Dieser wurde kontralateral mit Hilfe einer Oberarmmanschette bestimmt.

3.4 Beschreibung der Analysemethoden

3.4.1 Analyse der Herzratenvariabilität

Die Herzfrequenz unterliegt mit jedem einzelnen Herzschlag Veränderungen. Die Variationsbreite der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag nennt man HRV (Task Force 1996). Das EKG gesunder Menschen zeigt periodische Variationen der RR-Intervalle. Dies sind die Abstände der R-Zacken zweier aufeinanderfolgender QRS-Komplexe des EKGs (RR- oder NN-Intervall). Diese Kurz- und Langzeitschwankungen der Herzfrequenz resultieren vor allem aus sympathischen und parasympathischen Modulationen am Sinusknoten (Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Die efferenten Vagusfasern üben einen raschen, sofort nachweisbaren, die sympathischen Efferenzen einen langsameren, modulierenden Effekt auf die kardiale Funktion aus (Esperer et al. 2003). Dabei dominiert der Vagotonus den Sympathikotonus (Brownley et al. 2000). Dies ist wahrscheinlich auf zwei Faktoren zurückzuführen: Acetylcholin hemmt die weitere Ausschüttung von Noradrenalin und mildert die Antwort der Myozyten auf adrenerge Stimuli (Levy 1971). Experimente zeigen, dass nach Vagusdenervierung die Herzfrequenz auf 100-110/min ansteigt (Mutschler et al. 2007).

Ewing und Clarke etablierten in den 70er Jahren verschiedene Provokationstests zur Erfassung der HRV wie das Valsalva-Manöver, die forcierte Atmung und den Kipptischversuch (Ewing et al. 1984). Die schwierige Standardisierung sowie die Anfälligkeit gegenüber zufälligen Veränderungen durch die kurze Stimulationsdauer gaben jedoch Anlass zur Kritik (Birkhofer et al. 2005, Ewing et al. 1991).

Heute ermöglicht die computergestützte Aufzeichnung der Herzaktivität sowie die Digitalisierung der Signale eine genauere Analyse der HRV. Am Anfang jeder HRV-Analyse steht die Erzeugung eines RR-Tachogramms. Dafür werden aus dem EKG die R-Zacken bestimmt und die RR-Intervall-Längen berechnet. Zur Bestimmung der HRV dürfen nur normale Herzaktionen herangezogen werden, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen müssen aus dem Roh-EKG herausgefiltert werden, um eine Zeitreihe zu erhalten, die nur aus normalen Zykluslängen (NN-Intervallen) besteht. Aus dieser NN-Zeitreihe wird ein NN-Tachogramm generiert, auf dessen Ordinate die Intervalllänge (ms) und auf dessen Abszisse die Intervallnummer oder die Registrierzeit aufgetragen wird. Dies bildet die Grundlage zur Berechnung aller HRV-Indizes (Esperer et al. 2003).

Als Analysemethoden stehen uns klassische lineare und neuere nichtlineare Methoden zur Verfügung. Als lineare Methoden unterscheidet man zwei verschiedene Verfahren:

Messungen im Zeitbereich (*time domain analysis*) und Messungen im Frequenzbereich (*frequency domain analysis*).

Die Messungen im Zeitbereich beruhen im Wesentlichen auf der deskriptiven Statistik der Zeitreihen aus absoluten NN-Intervallen und sukzessiven NN-Intervall-Differenzen, deren Lage- und Streumaße berechnet werden. Lagemaß ist meist das arithmetische Mittel NNmean der NN-Intervalle über die gesamte Aufzeichnungsdauer. Einfachste statistische Kenngröße und Streumaß ist die globale Standardabweichung SDNN (*Standard Deviation of all NN intervals*), mathematisch die Quadratwurzel der Varianz der HRV (Esperer et al. 2003). Zur Vereinfachung dient folgendes Histogramm (Abb. 3.1):

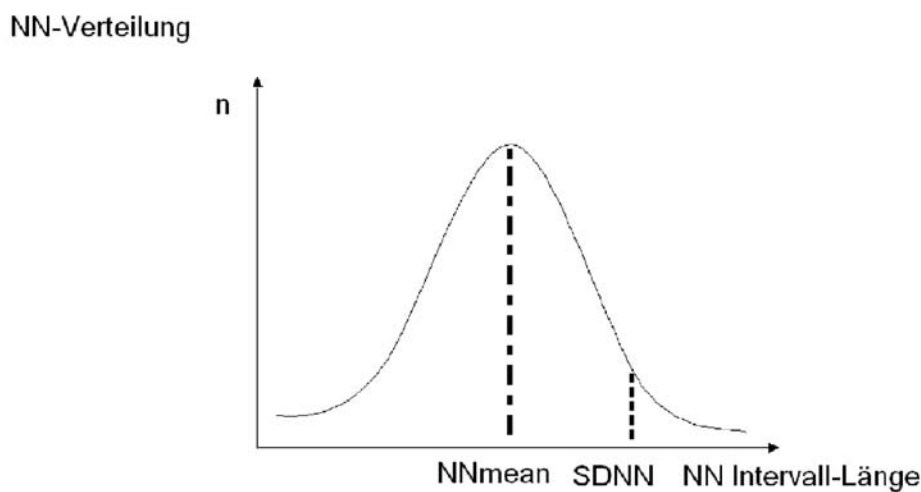


Abb. 3.1 Verteilung der absoluten NN-Intervall-Längen zur HRV-Analyse im Zeitbereich mit dem arithmetischen Mittel NNmean und der Standardabweichung SDNN. Abb. in Anlehnung an Esperer et al. (2003)

Ein weiterer aussagekräftiger Parameter der zeitbasierten Analyse ist der RMSSD (*Root Mean Squared of Successive Difference*). Definiert ist er als die Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver NN-Intervall-differenzen und wird in Millisekunden angegeben. Er drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert. Der RMSSD ist ein Maß für die unterschiedlichen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle und repräsentiert efferente parasympathische Modulation, die über den N. vagus vermittelt wird (Rechlin 1995). Er ist im Gegensatz zum SDNN weniger artefaktanfällig und wird weder von linearen Trends noch von zufälligen Sprüngen der Herzfrequenz beeinflusst (Esperer et al. 2003) und für die Routine-HRV-Analyse empfohlen (Task Force 1996).

Die zeitbezogenen Messungen wurden 1981 von Akselrod um die Frequenz- bzw. Spektralanalyse des Tachogramms ergänzt (Akselrod et al. 1981). Ein Signal, in unserem Fall

die Herzfrequenz, wird in Teilschwingungen zerlegt und mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus das Leistungsspektrum ermittelt, aus welchem durch Integrieren charakteristische Frequenzbänder erzeugt werden. Dazu stehen parametrische (ARMA, ARMAX, Yule Walker) und nicht-parametrische Techniken (z.B. FFT = Fast Fourier Transformation, AAR = adaptive autoregressive Parameter) zur Verfügung (Esperer et al. 2003).

Die Software des Task Force[®] Monitors verwendet die Methode der adaptiven autoregressiven Parameter AAR (Bianchi et al. 1997). Diese ist im Gegensatz zu der FFT vom Stichprobenumfang (Zahl der NN-Intervalle) unabhängig und beruht auf der Annahme, dass die zeitliche Herzfrequenzvariation ein normalverteilter stationärer Prozess ist und dass das HRV-Signal Parameter eines linearen, zeitinvarianten Systems repräsentiert, dessen Input aus Serien weißen Rauschens mit $N(0, \sigma^2)$ -Verteilung besteht (Esperer et al. 2003). Der Algorithmus wurde mit folgendem Testsignal ausgewertet (Fortin et al. 1998):

$t < 250\text{s}$: HF $s(t) = 3 \cdot \cos(2 \cdot \pi \cdot t/3) + u(t)$

$t \geq 250\text{s}$: LF $s(t) = 3 \cdot \cos(2 \cdot \pi \cdot t/10) + u(t)$

mit $u(t) = 10 \text{ dB}$ Differenz zwischen Signal und Geräusch

Wesentlicher Vorteil dabei ist, dass die Auswertung aufgrund wesentlich höherer Zeitauflösungen auf einer Schlag-zu-Schlag-Basis beruht im Gegensatz zu traditionellen Spektralanalysen, die mit Fenstern von mindestens 200 Herzschlägen arbeiten (Bianchi et al. 1997).

Im resultierenden HRV-Spektrum werden die Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichten gegen die Frequenz aufgetragen. Dies kann beispielsweise aussehen wie in Abb. 3.2. Das Spektrum ist durch drei wesentliche Gipfel charakterisiert: hochfrequente (*High Frequency*, HF), niederfrequente (*Low Frequency*, LF) und sehr niederfrequente Oszillationen (*Very Low Frequency*, VLF). Bei Langzeitanalysen stellt sich ein weiteres Frequenzband dar, ultraniederfrequente Oszillationen (*Ultra Low Frequency*, ULF).

Die Fläche unter einem Gipfel entspricht der Leistung (*Power*) des Spektrums, die Gesamtleistung (*Total Power*) integriert über alle Frequenzen ist Ausdruck der Varianz aller RR-Intervalle (Task Force 1996).

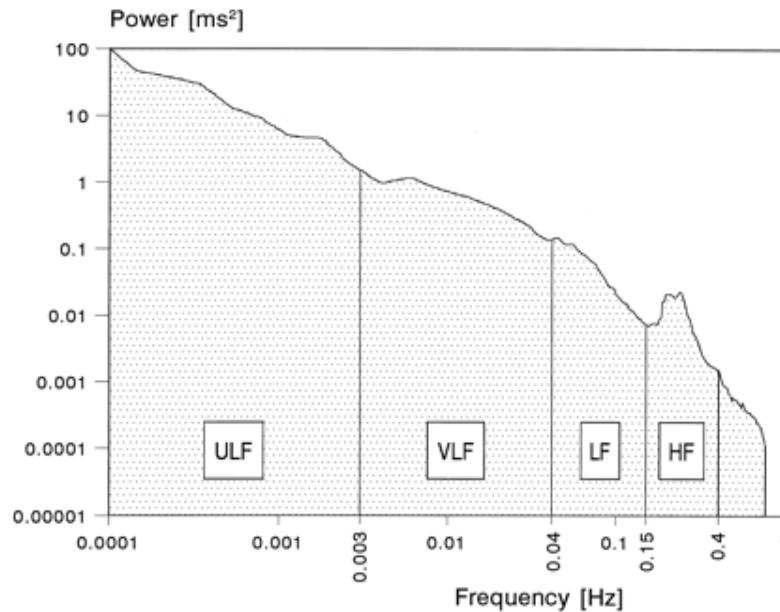


Abb. 3.2 Beispiel einer Spektralanalyse einer 24-Stunden-EKG Aufzeichnung zur HRV-Analyse im Frequenzbereich mit Darstellung der Leistung (Power) in ms^2 der einzelnen Spektralbereiche. Beide Achsen haben logarithmische Skalen. Man erkennt deutlich das prozentuale Überwiegen der ULF- und VLF-Anteile gegenüber den LF- und HF-Anteilen an der Gesamtleistung. Abb. in Anlehnung an Task Force (1996)

Der HF-Anteil gilt als Ausdruck des Vagotonus. Dies wurde gezeigt durch muskarinerge Rezeptorblockade, elektrische Nervenstimulation und Vagotomie (Malliani et al. 1991, Pomeranz et al. 1985, Akselrod et al. 1981). HF wird beeinflusst von Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Hämodynamik und Druckänderungen des Brustkorbs (Cohen et al. 1999). Viele Untersuchungen legen nahe, dass die HF-Komponente die respiratorisch bedingte Sinusarrhythmie als Index der parasympathischen Modulation reflektiert (0,15Hz entsprechen 9 Atemzügen) (Birkhofer et al. 2005).

Der LF-Anteil wird kontrovers interpretiert. Einige Studien sehen LF als Marker der sympathischen Modulation (Montano et al. 1994, Kamath und Fallen 1993), andere dagegen als Parameter sowohl für sympathische als auch für parasympathische Aktivität (Appel et al. 1989, Akselrod et al. 1981). VLF, LF und HF können in absoluten Einheiten (ms^2) beschrieben werden oder in standardisierten Einheiten (%) als Verhältnis der jeweiligen Spektralkomponente zur Gesamtvarianz minus der VLF-Komponente. Letzteres betont das kontrollierte und balancierte Verhalten der zwei Zweige des autonomen Nervensystems (Task Force 1996). Tabelle 3.2 fasst die Bedeutung der Frequenzbänder zusammen.

Tab. 3.2 Ausgewählte statistische Kenngrößen im Frequenzbereich, Tab. modifiziert nach Task Force (1996)

Frequenzband	Bedeutung	Frequenzbereich
High Frequency HF	quantifiziert die kardiale vagale Aktivität	0,15-0,4 Hz
Low Frequency LF	quantifiziert die kardiale sympathische und vagale Aktivität	0,04-0,15 Hz
Very Low frequency VLF	spiegelt hormonell bedingte Sinusknotenmodulationen sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse wieder	0,003-0,04 Hz
Ultra Low Frequency ULF	noch nicht geklärt	$\leq 0,003$ Hz
LF/HF	Marker der sympathovagalen Balance	Keine
Total Power	Gesamtleistung der Spektralanalyse	0-0,4 Hz

Erhöht sich der Quotient LF/HF als Ausdruck der sympatho-vagalen Balance kann das einerseits durch ein Überwiegen der sympathischen Modulation, andererseits durch eine verminderte parasympathische Modulation bedingt sein (Malliani et al. 1991).

Der VLF-Anteil reflektiert wahrscheinlich humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (z.B. durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse (Cohen et al. 1999).

In Langzeitaufzeichnungen stellen HF und LF nur ca. 5% der Gesamtleistung, 95% werden von VLF und ULF erzeugt, dennoch sind deren physiologische Korrelate immer noch nicht endgültig identifiziert (Task Force 1996).

Für das Verständnis dieser Prozesse ist wesentlich, dass die HRV die autonome Beeinflussung des Herzens beschreibt, aber nicht die autonome Basisaktivität. Aus diesem Grund sollte nicht der Begriff sympathische oder parasympathische Aktivität, sondern besser sympathische oder parasympathische Modulation Verwendung finden.

Viele Variablen der zeit- und frequenzbasierten Analyse korrelieren aufgrund mathematischer und physiologischer Zusammenhänge miteinander. Der RMSSD erfasst hochfrequente Änderungen, korreliert also mit der HF-Komponente, und ist für Kurzzeitanalysen geeignet (Task Force 1996).

Wir verwendeten den RMSSD als Parameter der vagalen Modulation und LF/HF als Marker der sympatho-vagalen Balance.

Alle linearen Analysen beruhen auf der Annahme, dass die Veränderung einer Variable eine proportionale Änderung einer anderen, von ihr abhängigen Variable erzeugt. Wie viele andere in der Natur vorkommende Prozesse besitzt die kardiovaskuläre Regulation vor allem

nichtlineare Eigenschaften. Um die Komplexität der Herz-Kreislauf-Regulation besser erfassen zu können werden zunehmend Verfahren aus dem Bereich der nicht-linearen Dynamik beziehungsweise des deterministischen Chaos eingesetzt (Baumert 2004a, Esperer et al. 2003).

Insbesondere die Symbolische Dynamik erlaubt die Analyse der zeitlichen Dynamik der HRV. Aufgrund der oftmals sehr geringen Datenmenge steht nicht die detaillierte Kodierung des Prozesses im Vordergrund, sondern die Erfassung einiger prägnanter Eigenschaften. Detaillierte Informationen gehen hierbei verloren, die robusten, invarianten Eigenschaften der HRV bleiben jedoch erhalten und sind leichter zu interpretieren (Baumert 2004a). Das Tachogramm wird dazu in eine Folge von Symbolen eines definierten Alphabets umgeformt. Es sei RR_n die n -te RR-Intervall-Länge, μ der Mittelwert aller RR-Intervalle und a ein gegebener Schwellenwert mit $a = 0,1$. Die in Abb. 3.3 dargestellte Transformation hat sich bewährt:

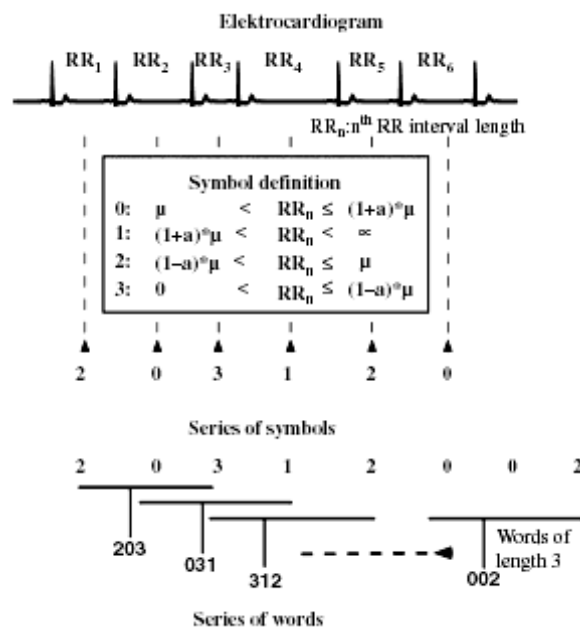


Abb. 3.3 Transformation einer RR-Zeitreihe in eine Folge von Symbolen (series of symbols) aus einem Alphabet der Größe vier $\{0,1,2,3\}$ und Ableitung einer Wortfolge (series of words). Ein Wort besteht hier aus drei Symbolen. Abb. in Anlehnung an Voss et al. (2006)

Aus dieser Symbolfolge kann eine Wortfolge abgeleitet werden, wobei ein Wort aus drei aufeinanderfolgenden Symbolen des Alphabets 0,1,2,3 besteht. Somit erhält man dann 64 verschiedene Worttypen. Die Häufigkeiten des Auftretens der einzelnen Wörter in der Wortfolge ergeben ein Histogramm der Wörter (empirische Wortverteilung), das die Struktur der Dynamik beschreibt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese Dynamik zu beschreiben.

Der prozentuale Anteil aller Wörter beispielsweise, der nur aus den Symbolen „0“ und „2“ besteht, ist ein Maß für eine verminderte HRV, wohingegen der Anteil aller nur aus „1“ und „3“ bestehenden Wörter ein Maß für eine erhöhte HRV darstellt. Eine andere Möglichkeit ist die, sogenannte „verbotene Wörter“ (*Forbidden Words, FW*) zu zählen. Das ist die Anzahl der Wörter, die sehr selten oder niemals auftreten. Eine hohe Anzahl von verbotenen Wörtern reflektiert eine reduzierte Dynamik der Zeitreihen respektive eine verminderte Herzratenkomplexität. Bei unseren Berechnungen wurden die Wörter gezählt, die mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ auftraten (Voss et al. 2006, 2000).

Eine andere Möglichkeit der nicht-linearen Analyse stellen Komplexitätsmaße dar. Zeitreihen können in Abhängigkeit von ihrer Komplexität Redundanzen aufweisen und sind dementsprechend ohne Informationsverlust komprimierbar. Da die Komplexität der Zeitreihen aus den verschiedenen interagierenden kardiovaskulären Regulationssystemen resultiert, kann man davon ausgehen, dass ein reduziertes autonomes Regulationsvermögen zu einem weniger komplexen Verhalten der Zeitreihe mit erhöhter Komprimierbarkeit führt (Baumert 2004a). Zur Beschreibung der Komplexität dienen Entropiemaße. Sie sind ein informationstheoretisches Konzept um zu charakterisieren, welche Menge an Information nötig ist, um den nächsten Punkt mit einer gewissen Genauigkeit vorherzusagen. Anders ausgedrückt quantifizieren sie die Anzahl wiederkehrender Sequenzen. Kleine Entropiewerte stehen für eine gewisse Regelmäßigkeit der Sequenzen und zwar so, dass es möglich ist, die Wiederkehr einer bestimmten Sequenz vorherzusagen. Hohe Entropiewerte werden mit einer scheinbaren Zufälligkeit oder Wahllosigkeit in Verbindung gebracht und deuten somit auf eine hohe Komplexität hin (Baumert 2004a). Einen Versuch zur Beschreibung der Entropie eines Textes unternahmen Li und Vitnyi: Hier ist die Entropie (Komplexität) eines Textes definiert als der kleinste Algorithmus, der dazu befähigt ist, den Text zu erzeugen (Li und Vitnyi 1997). Obwohl es theoretisch unmöglich ist, einen solchen Algorithmus zu entwickeln, stellen verlustfreie Datenkompressoren eine gute Approximation dar. Wir verwendeten den LZ77-Algorithmus, der von Lempel und Ziv entwickelt wurde (Lempel und Ziv 1977). Die Verwendung dieses Algorithmus ist weit verbreitet und Grundlage von Datenkompressoren wie WinZip®. Er basiert auf einer Schiebefenster-technik (siehe Abb. 3.4). Eine Sequenz von Symbolen $x = x_1, x_2, \dots$ mit einer Länge L aus einem gegebenen Alphabet Θ der Größe $|\Theta|$ soll komprimiert werden. Der Algorithmus behält die zuletzt kodierten Symbole in einem als Schiebefenster bezeichneten Gedächtnis. Die unmittelbar zu kodierenden Symbole werden in einem Zwischenspeicher abgelegt. Der Kodierer sucht nach der größten Übereinstimmung der Länge zwischen den noch nicht kodierten Symbolen in dem

Zwischenspeicher und den bereits kodierten Symbolen in dem Fenster. Die übereinstimmende Symbolfolge wird verschlüsselt. Wird die Datenkompression zur HRV-Analyse verwendet, ist die Quelle der Sinusknoten, welcher eine Reihe an RR-Intervallen aussendet (RRI). Demzufolge besteht das Alphabet Θ aus verschiedenen RRI. Somit hat die Anwendung gerundete, ganzzahlige Nummern zu bedenken. Die Kompressionsentropie der Herzfrequenz (H_c) ist definiert als der Quotient der komprimierten zur Originallänge (Baumert 2004a, Baumert et al. 2004b).

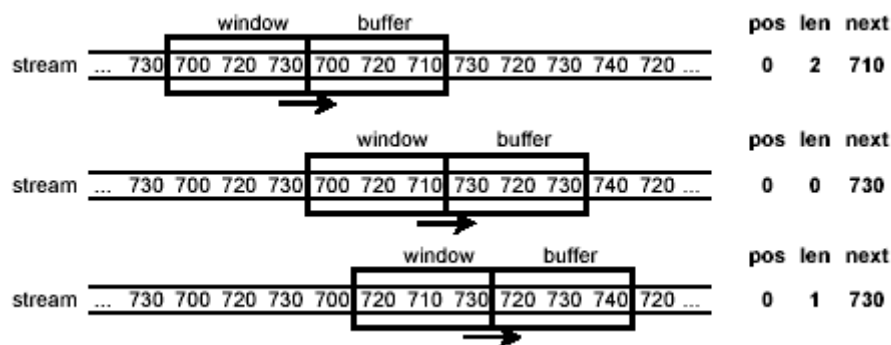


Abb. 3.4 Schematische Darstellung der Generierung der Kompressionsentropie H_c der Herzfrequenz mithilfe des LZ77-Algorithmus. Schiebefenster (window) und Zwischenspeicher (buffer) werden vom Kodierer über den Datenstrom (stream) der RR-Intervalle geschoben und Übereinstimmungen gespeichert (pos, len, next). Abb. in Anlehnung an Baumert (2004a)

Ein wesentlicher Vorteil der Kompressionsentropie gegenüber klassischen Variabilitätsmaßen aus der Zeitbereichs- und Frequenzanalyse besteht in dessen Stabilität und Robustheit gegenüber Artefakten und Extrasystolen.

Die Kompressionsentropie ist also ein Maß dafür, in welchem Ausmaß die Daten der EKG-Zeitreihen, die verschiedenen RR-Intervalle, komprimiert werden können, indem man immer wiederkehrende Sequenzen betrachtet. Je häufiger bestimmte Sequenzen auftreten, d.h. je regelmäßiger die Zeitreihen sind, desto kleiner ist die Kompressionsentropie (Bär et al. 2007b).

3.4.2 Analyse der Baroreflexsensitivität

Die BRS ist ein Parameter, der die Empfindlichkeit der menschlichen Blutdruckregulation beschreibt. Normalerweise sinkt die Herzfrequenz, wenn der Blutdruck steigt und umgekehrt steigt die Herzfrequenz, wenn der Blutdruck sinkt. Traditionelle Labormethoden wie die Karotissinusmassage, die elektrische Stimulation oder Anästhesie der Nerven des

Karotissinus konnten lediglich die reflektorische Antwort des Körpers auf einen externen Stimulus messen. Neue Methoden erlauben dagegen die Messung der spontanen Kontrolle des Baroreflexes über die Herzfrequenz (Parati et al. 2000). Der Task Force verwendet hierzu die Sequenzmethode (Bertinieri et al. 1985). Dabei werden steigende oder fallende Sequenzen des systolischen Blutdrucks von der Software detektiert. Anschließend wird das RR-Intervall untersucht. Der Veranschaulichung des Prinzips der Sequenzmethode dient Abb. 3.5.

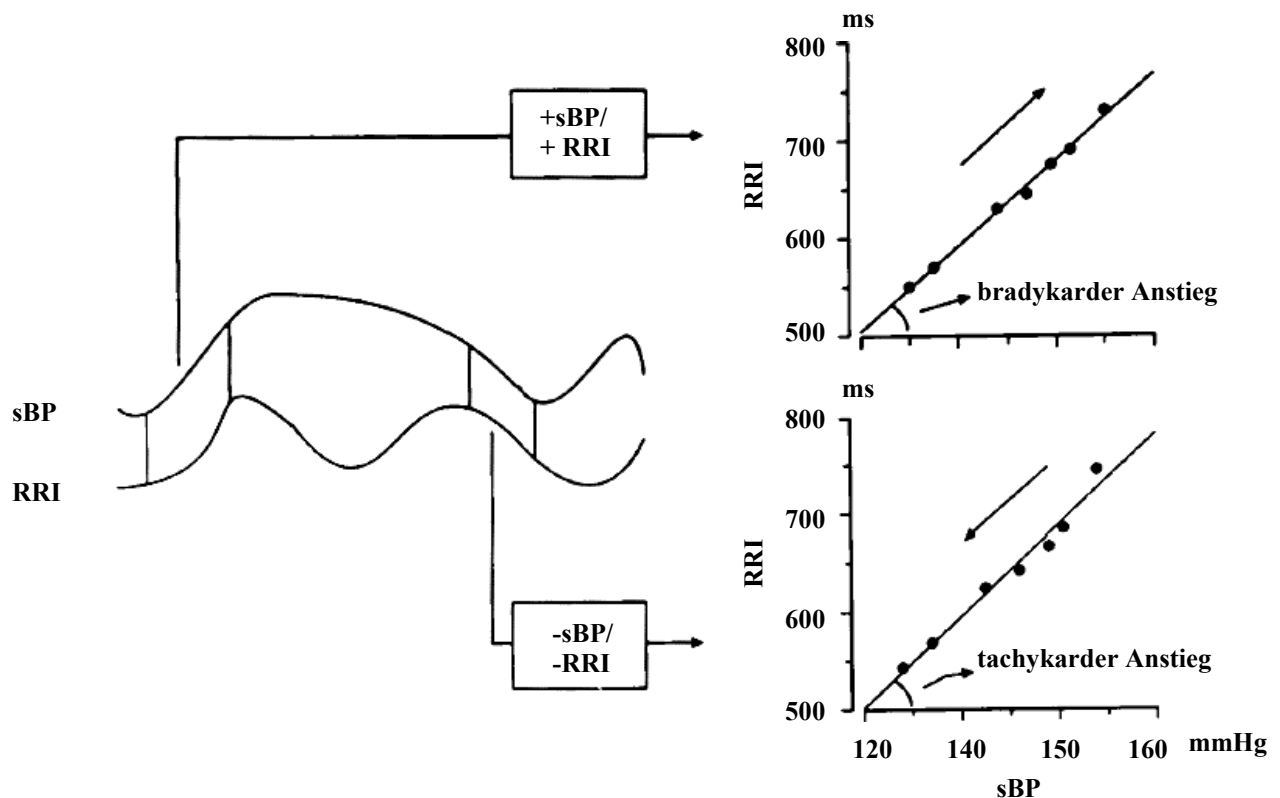


Abb. 3.5 Prinzip der Erfassung der BRS mittels Sequenzmethode: Im linken Bildabschnitt veranschaulicht eine schematische Zeichnung Veränderungen von systolischem Blutdruck (sBP) und RR-Intervall (RRI) als Funktion der Zeit. Im rechten Bildabschnitt sind die entsprechenden Regressionsgeraden dargestellt. Steigender systolischer Blutdruck (+sBP) bewirkt eine Vergrößerung des RR-Intervalls (+RRI), was einer Abnahme der Herzfrequenz entspricht: eine bradykarde Sequenz in Form eines bradykarden Anstiegs der Regressionsgeraden wird detektiert. Umgekehrt bewirkt abfallender systolischer Blutdruck (-sBP) eine Verkleinerung des RR-Intervalls (-RRI), was einer Zunahme der Herzfrequenz entspricht: eine tachykarde Sequenz in Form eines tachykarden Anstiegs wird aufgezeichnet. Abb. modifiziert nach Parati et al. (2000)

Wichtig ist jedoch, dass strenge Schwellenwertkriterien eingehalten werden. In unserem Fall wird erst, wenn ein Anstieg des Blutdrucks um einen mmHg eine Vergrößerung des RR-Intervalls um mindestens fünf Millisekunden über mindestens drei aufeinanderfolgende Herzschläge bewirkt, eine bradykarde Sequenz (*bslope*) und analog bei Abfall des Blutdrucks eine Verkleinerung des RR-Intervalls als tachykarde Sequenz (*tslope*) registriert. Die Steigung der graphisch ermittelten Regressionsgeraden zwischen systolischem Blutdruck und RR-

Intervall-Änderungen wird als Index der Sensitivität der Baroreflexmodulation der Herzfrequenz verstanden (Parati et al. 2000). Dabei repräsentiert besonders der bradykarde Anstieg der Regressionsgeraden die Aktivierung des Parasympathikus als die klassische spontane Baroreflexsensitivität (Reyes Del Paso et al. 2004, Malberg et al. 1999). Die reflektorische Tachykardie bei Blutdruckabnahme ist initial ebenfalls durch Abnahme des vagalen Tonus und erst später durch sympathische Stimulation bedingt (Malberg et al. 1999). Die Untersuchung des tachykarden Anstiegs ermöglicht es, zusätzliche Informationen über die autonome kardiovaskuläre Regulation, insbesondere über das Verhältnis bradykarder und tachykarder Fluktuationen, zu erhalten (Malberg et al. 1999).

3.4.3 Analyse der QT-Intervall-Variabilität

Das QT-Intervall ist ein Zeitintervall, welches aus dem EKG abgelesen werden kann und das intrinsische myokardiale Summenaktionspotenzial reflektiert. Es fängt an mit dem Beginn der ventrikulären Depolarisation (Q-Zacke) und endet mit dem Abschluss der Repolarisation (T-Welle). Die korrekte Messung ist durch komplexe T-Wellen-Morphologien und Verschmelzungen von T- und U-Welle eine große Fehlerquelle. Der von uns verwendete Algorithmus der QT-Intervall-Messung wurde von Berger und Mitarbeitern entwickelt (Berger et al. 1997). Der Ansatz des *time stretch model* besteht darin, den Operator selbst eine Art Maske für alle QT-Intervalle finden zu lassen, indem er Beginn des QRS-Komplexes und Ende der T-Welle für einen beliebigen Herzschlag ermittelt. Der Algorithmus erlaubt dann das Auffinden aller weiteren QT-Intervalle, indem berechnet wird, inwieweit jeder Herzschlag zeitlich komprimiert oder gestreckt werden muss, um am besten in die Maske zu passen. Wenn der Operator also das Ende der T-Welle beispielsweise zu früh oder zu spät abgegrenzt hat, geht das zwar mit der inkorrekten Bestimmung der absoluten Dauer der QT-Intervalle einher, da aber alle anderen QT-Intervalle entsprechend um denselben Wert verkürzt oder verlängert werden, hat das für die QTV als dynamischen Parameter keine Konsequenz (Berger et al. 1997).

Die QT-Intervalle werden mit der gleichen Abtastfrequenz wie die RR-Intervalle gesammelt, um sicherzustellen, dass dieselbe Zeitlänge für beide Analysen verwendet wird. Die RR- und QT-Intervall-Daten werden durch eine Ausgleichsgerade normalisiert. Das arithmetische Mittel der RR-Intervalle (RRmean), die normalisierte RR-Varianz (RRv), das arithmetische Mittel des QT-Intervalls (QTmean) und die normalisierte QT-Intervall-Varianz (QTv) werden

aus RR- und QT-Zeitreihen von 256s berechnet. Die quadrierten Werte entsprechen der Leistung.

Der normalisierte QT-Variabilitätsindex (QTvi) beschreibt den Logarithmus des Verhältnisses von normalisierter Varianz des QT-Intervals zu normalisierter Varianz der Herzfrequenz und wird folgendermaßen berechnet (Berger et al. 1997).

$$QTvi = \log_{10} [(QTv / QTmean^2) / (RRv / RRmean^2)]$$

3.4.4 Zusammenfassung der verwendeten Parameter

Die folgende Tabelle 3.3 gibt eine Übersicht über die von uns verwendeten Parameter.

Tab.3.3 Zusammenfassung der von uns untersuchten Parameter

Analysemethode	Parameter	Bedeutung
Herzfrequenz	HR	- Herzschläge pro Minute
Blutdruck	sBP	- systolischer Blutdruck
Herzratenvariabilität (HRV)		
-linear	RMSSD	- parasympathischer Wert der Zeitdömane
	LF/HF	- Ausdruck der sympathovagalen Balance
-nicht-linear	Hc	- Kompressionsentropie der HRV
	FW	- Forbidden Words der HRV
Baroreflexsensitivität (BRS)	bslope	- bradykarder Anstieg der BRS, repräsentiert die klassische spontane BRS
	tslope	- tachykarder Anstieg der BRS
QT-Variabilität (QTV)	QTvi	- QT-Variabilitätsindex, sympathisch

3.5 Beschreibung der testpsychometrischen Untersuchungen

3.5.1 Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV, Achse-II:

Persönlichkeitsstörungen (SKID-II)

Das SKID-II, strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse-II: Persönlichkeitsstörungen nach Wittchen, Zaudig und Fydrich (1997) ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse-II sowie zwei im Anhang des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV (American Psychiatric Association

1994; dt. Saß et al. 1996) aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. Das SKID-II zeichnet sich durch seine befriedigenden psychometrischen Befunde in Bezug auf Anwendbarkeit, Reliabilität und Effizienz aus und wurde dahingehend ausführlich evaluiert. Es ermöglicht dem Interviewer eine schnelle und valide Diagnosestellung nach DSM-IV. Das SKID-II ist ein zweistufiges Verfahren, bestehend aus einem Fragebogen und einem halbstrukturierten Interview. Der Fragebogen enthält 117 geschlossene Fragen (Items) zu den verschiedenen Persönlichkeitsstörungen, die vom Probanden mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden: selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline- und antisoziale Persönlichkeitsstörung. Die Items sind sehr allgemein formuliert, wodurch eine hohe Sensitivität für die Erfassung der Diagnosekriterien nach DSM-IV besteht. Welche konkreten Items des Fragebogens im Interview überprüft werden, unterliegt der klinischen Einschätzung des Interviewers, es wird empfohlen, zumindest die „ja“-Antworten über das Interview zu verifizieren. Da mehrere Fragen pro Diagnosekriterium gestellt werden, ist die Anzahl der berücksichtigten Kriterien oft niedriger als die Anzahl der Fragen für die jeweilige Persönlichkeitsstörung.

Auf Kriterienebene sind folgende Kodierungen möglich: 1 = Kriterium nicht erfüllt, 2 = Kriterium teilweise erfüllt, 3 = Kriterium erfüllt und ? = Information nicht ausreichend.

Die Auswertung kann kategorial oder dimensional erfolgen. Die kategoriale Auswertung bedient sich eines „Cutoff“-Wertes, d.h. einer bestimmten Mindestanzahl von voll erfüllten Kriterien zur Diagnose der jeweiligen Persönlichkeitsstörung. Aus „Cutoff“-Wert und der Anzahl der erfüllten Kriterien ergibt sich der Diagnose-Index für die jeweilige Persönlichkeitsstörung. Wir nutzten dies zum Ausschluss von Persönlichkeitsstörungen.

Der SKID-II erreicht seine gute Ökonomie durch „Sprungregeln“, so hält sich der Interviewer nicht bei Fragen nach Symptomen auf, die diagnostisch irrelevant sind (Wittchen et al. 1997).

3.5.2 Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)

Das FPI, Freiburger Persönlichkeitsinventar nach Fahrenberg, Hampel und Selg (2001) ist das älteste mehrdimensionale Persönlichkeitsverfahren in Deutschland und dient der standardisierten Erfassung grundlegender Persönlichkeitseigenschaften im Vergleich zu bevölkerungsrepräsentativen Normwerten. Die neu normierte Form FPI-R umfasst 138 Testitems, die sich aus den folgenden zehn Standardskalen zusammensetzen: Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit,

Aggressivität, Beanspruchung, körperliche Beschwerden, Gesundheitssorgen, Offenheit, außerdem die zwei Zusatzskalen Extraversion und Emotionalität im Sinne Eysencks. Die Skalen geben relevante Konzepte in den Selbstbeschreibungen der Durchschnittsbevölkerung wieder, deren interne Validität durch die Konvergenz von faktorenanalytischen und itemmetrischen Analysen sowie durch konfirmatorische Clusteranalysen gesichert ist. Die empirische Validität ist u.a. durch die Korrelation mit Selbst- und Fremdeinstufungen, mit anderen Persönlichkeitsfragebögen und Statusmerkmalen belegt. Cronbachs Alpha (α) als Maß der internen Konsistenz der Skalen und somit der Reliabilität liegt zwischen $\alpha = 0,73$ und $\alpha = 0,83$. Die Standardskalen beinhalten je zwölf, die Zusatzskalen jeweils 14 Items. Die Skalen werden mit Hilfe von Schablonen ausgezählt und die Rohwerte ermittelt. Diese werden in normalisierte, flächentransformierte Stanine-Werte umgewandelt (Mittelwert = 5, Standardabweichung = 2). Die nach Geschlecht und sieben Altersgruppen differenzierten Normen wurden 1999 in einer bevölkerungsrepräsentativen Erhebung in West- und Ostdeutschland ($n = 3740$) gewonnen (Fahrenberg et al. 2001).

3.6 Statistische Berechnungen

Für die statistische Analyse unserer Studie wurde SPSS für Windows (Version 13.0) verwendet. Um eine Normalverteilung der Werte zu erhalten logarithmierten wir alle Werte für die weiteren Analysen bis auf die Herzfrequenz und den QTvi, der schon selbst einen Logarithmus darstellt. Zunächst führten wir eine Multivarianzanalyse MANOVA durch. Zur Differenzierung der Teilnehmer definierten wir hierbei den Faktor Gruppe (Angehörige versus Kontrollen). Dabei wurden die Herzfrequenz, alle von uns ermittelten Parameter der HRV (RMSSD, LF/HF, Hc, FW), der systolische Blutdruck, beide Parameter der BRS (tachykarder und bradykarder Anstieg) und der QTvi mit einbezogen.

Die Teilnehmer der Gruppen waren in Bezug auf Alter und Geschlecht einander angepasst, so dass deshalb keine Kovariaten benutzt wurden. Im Anschluss verglichen wir jeden einzelnen Parameter in einer univariaten ANOVA. Um den Einfluss der Herzfrequenz auf die verschiedenen Parameter zu ermitteln, führten wir zusätzlich die Multivarianzanalyse MANCOVA durch mit dem Faktor Gruppe (Angehörige versus Kontrollen) und der Kovariate Herzfrequenz.

Es lag eine Signifikanz bei $p < 0,05$ vor.

4 Ergebnisse

Die Multivarianzanalyse MANOVA ergab signifikante Unterschiede für den Faktor Gruppe zwischen den Angehörigen ersten Grades und dem Kontrollkollektiv ($p < 0,033$). Diese Signifikanz in der multivariaten MANOVA, die einen Unterschied zwischen den Gruppen anzeigt, erlaubt die Berechnung von nachfolgenden univariaten ANOVAs.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Herzfrequenz und HRV, zum Blutdruck, zur BRS und QTV bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kollektiv dargestellt.

Die Graphiken 4.1 - 4.7 zeigen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile. Der horizontale Balken stellt dabei den Median, das Symbol \square den Mittelwert und das Symbol \times die 1. bzw. 99. Perzentile dar.

4.1 Herzfrequenz

Die Analyse ergab eine im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte Herzfrequenz (HR) bei den Angehörigen schizophrener Patienten ($p < 0,003$, Abb. 4.1).

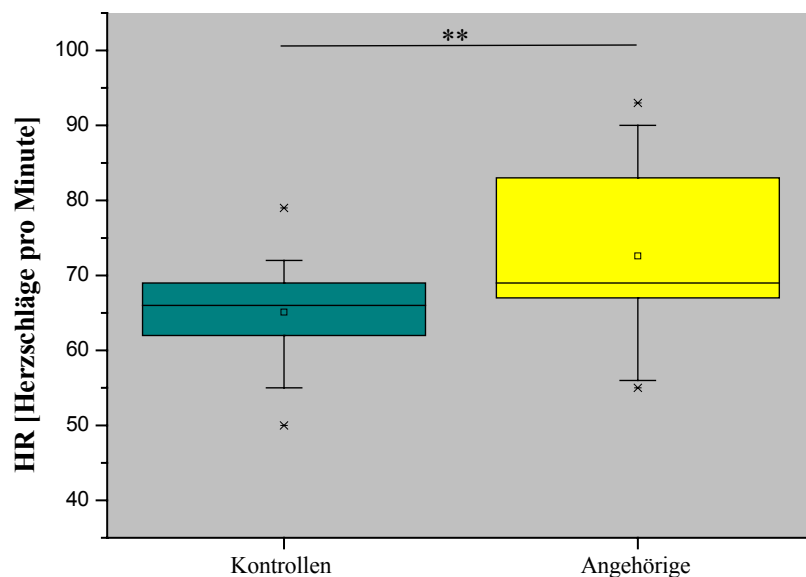


Abb. 4.1 Vergleich der Herzfrequenz zwischen Angehörigen und Kontrollen
 ** $p < 0,01$

4.2 Herzratenvariabilität (HRV)

Zeitdomäne der HRV:

Der natürliche Logarithmus des RMSSD war signifikant kleiner in der Gruppe der Angehörigen und entspricht einem verminderten Parasympathikotonus ($p < 0,0001$, Abb. 4.2).

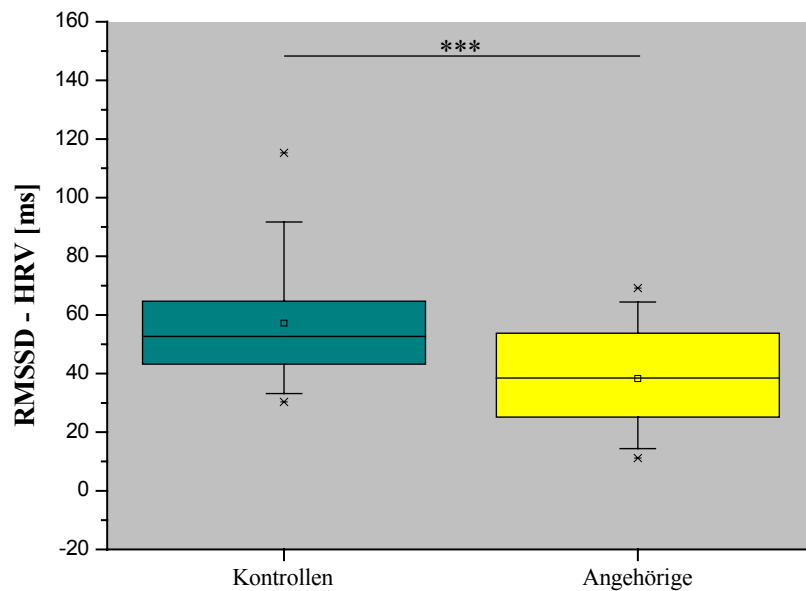


Abb. 4.2 Vergleich des RMSSD zwischen Angehörigen und Kontrollen
*** $p < 0,001$

Frequenzdomäne der HRV:

Das logarithmierte Verhältnis LF/HF als Ausdruck der sympatho-vagalen Balance zeigte keinen Unterschied zwischen Angehörigen schizophrener Patienten und gesunden Kontrollpersonen ($p < 0,761$, Tab. 4.1).

Tab. 4.1 Vergleich von LF/HF zwischen Angehörigen und Kontrollen

Parameter	Kontrollen (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Angehörige (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Signifikanz
LF/HF	1,54 \pm 1,38	1,76 \pm 2,03	$p < 0,761$

Nicht-lineare Parameter:

Der natürliche Logarithmus der Kompressionsentropie (Hc) der HRV war in der Angehörigengruppe signifikant kleiner ($p < 0,001$, Abb. 4.3).

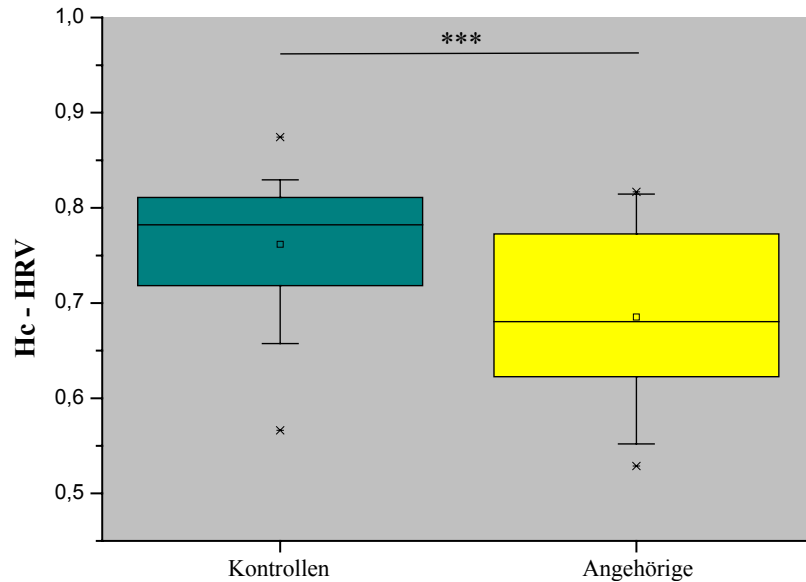


Abb. 4.3 Vergleich der Kompressionsentropie zwischen Angehörigen und Kontrollen *** $p < 0,001$

Weiterhin war der natürliche Logarithmus der verbotenen Wörter (FW) der Symbolischen Dynamik der HRV bei den Angehörigen signifikant erhöht ($p < 0,008$, Abb. 4.4).

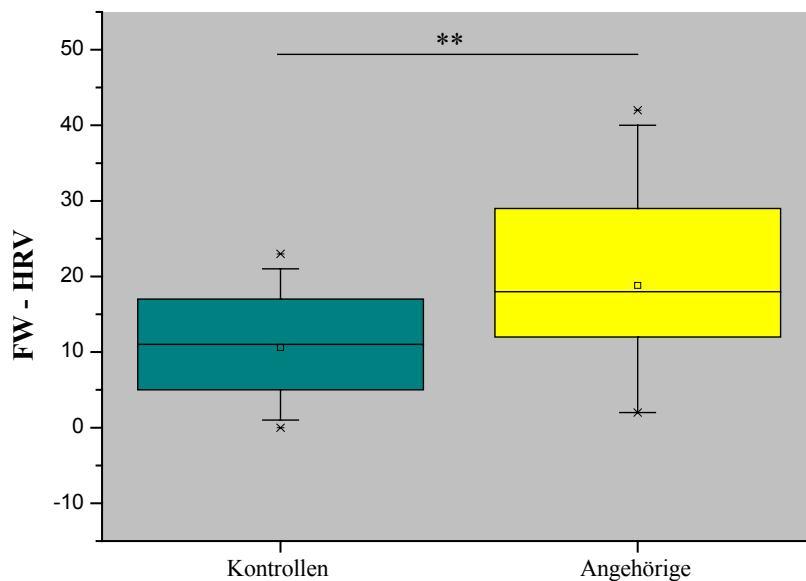


Abb. 4.4 Vergleich der verbotenen Wörter zwischen Angehörigen und Kontrollen ** $p < 0,01$

4.3 Blutdruck

Der natürliche Logarithmus des systolischen Blutdrucks (sBP) unterschied sich nicht von denen der Kontrollen ($p < 0,617$, Tab. 4.2). Dasselbe gilt für den diastolischen Blutdruck (dBP), so dass wir die Blutdruckvariabilität nicht in die Analyse einbezogen.

Tab. 4.2 Vergleich des Blutdrucks zwischen Angehörigen und Kontrollen

Parameter	Kontrollen (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Angehörige (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Signifikanz
sBP [mmHg]	118,46 \pm 12,68	120,36 \pm 15,13	$p < 0,617$
dBP [mmHg]	74,34 \pm 6,96	76,19 \pm 9,52	n.a.

4.4 Baroreflexsensitivität (BRS)

Der natürliche Logarithmus des tachykarden Anstiegs (*tslope*) als Index der Baroreflexsensitivität war bei den Angehörigen signifikant erniedrigt ($p < 0,001$, Abb. 4.5)

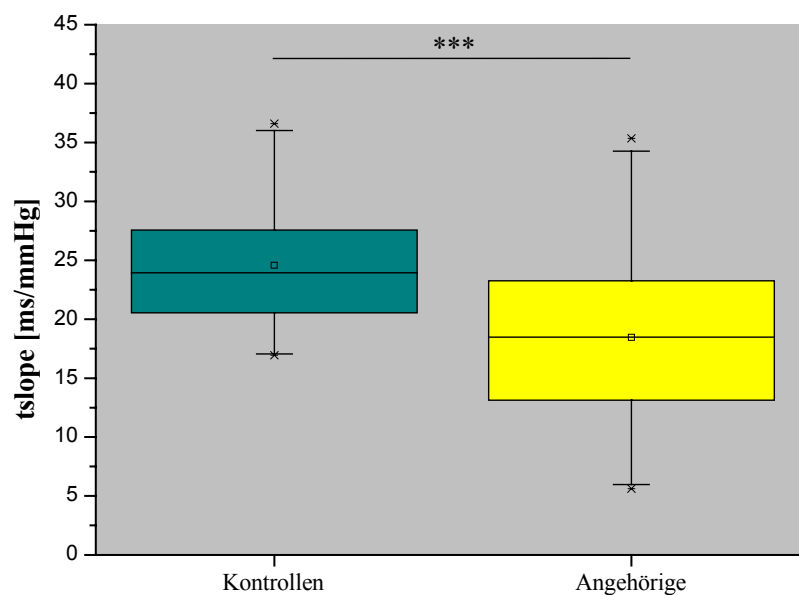


Abb. 4.5 Vergleich des tachykarden Anstiegs zwischen Angehörigen und Kontrollen *** $p < 0,001$

Der natürliche Logarithmus des bradykarden Anstiegs der BRS (*bslope*) war in der Gruppe der Angehörigen ebenfalls signifikant erniedrigt ($p < 0,001$, Abb. 4.6).

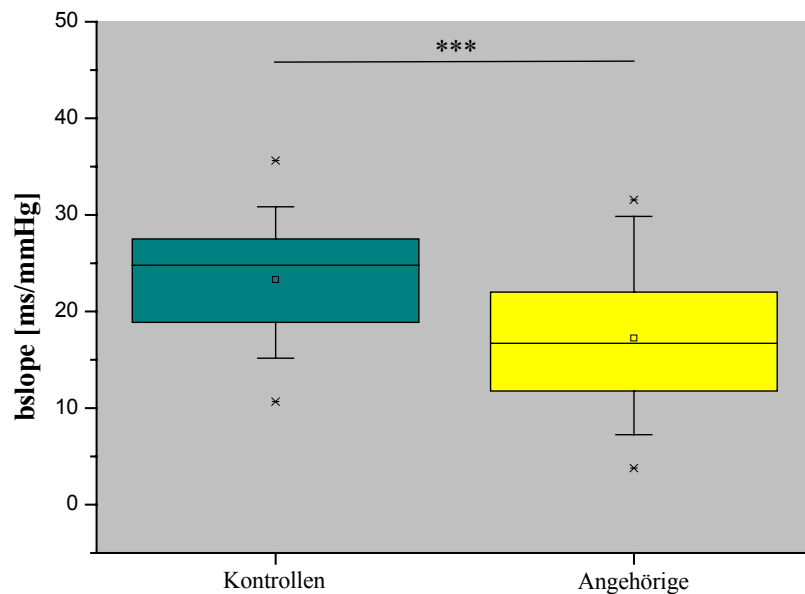


Abb. 4.6 Vergleich des bradykarden Anstiegs zwischen Angehörigen und Kontrollen *** $p < 0,001$

4.5 QT-Intervall-Variabilität (QTV)

Der QT-Variabilitätsindex (QTvi) als sympathischer Parameter war bei den Angehörigen signifikant erhöht ($p < 0,006$, Abb. 4.7).

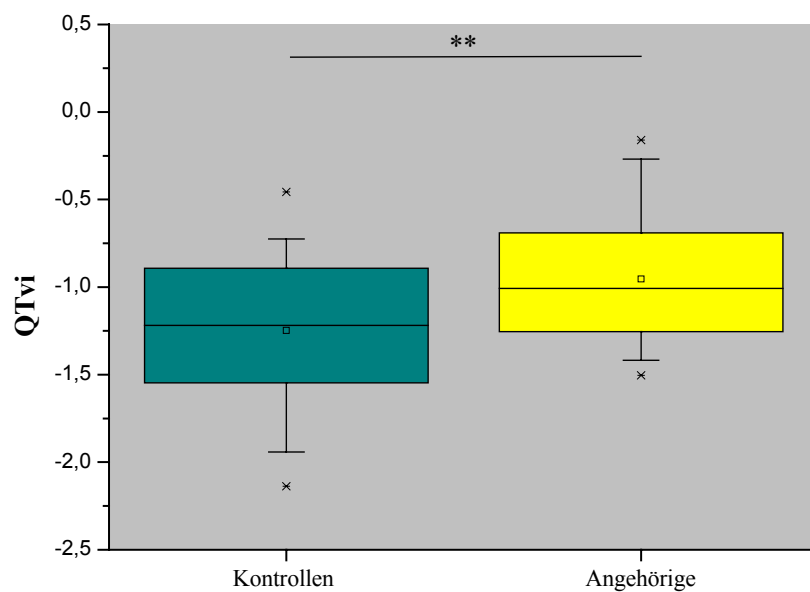


Abb. 4.7 Vergleich des QTvi zwischen Angehörigen und Kontrollen ** $p < 0,01$

4.6 Einfluss der Herzfrequenz

Bei der Berechnung der multivariaten MANCOVA mit der Herzfrequenz als Kovariate zeigten sich bei den Parametern der HRV signifikante Ergebnisse für den linearen Parameter der Zeitdomäne RMSSD ($p < 0,012$) und für die Kompressionsentropie Hc als nicht-linearem Parameter ($p < 0,034$). Der nicht-lineare Parameter der verbotenen Wörter der Symbolischen Dynamik der HRV war unter Berücksichtigung des Einflusses der Herzfrequenz nicht signifikant ($p < 0,115$).

Signifikant waren auch die Parameter der BRS tachykarder Anstieg ($p < 0,025$) und bradykarder Anstieg ($p < 0,033$) verändert. Lediglich ein Trend zeigte sich für den QTvi ($p < 0,089$).

4.7 Einfluss der Persönlichkeit

Im Rahmen der Auswertung des SKID-II konnten wir bei keinem der Angehörigen eine Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV diagnostizieren.

Die Angaben der Angehörigen im FPI-R wurden mit bevölkerungsrepräsentativen, altersentsprechenden Normtabellen verglichen. Hier zeigten sich bei den Angehörigen lediglich signifikant niedrigere Werte für Gesundheitssorgen ($p < 0,0001$) und körperliche Beschwerden ($p < 0,03$) sowie Leistungsorientierung ($p < 0,011$) und Aggressivität ($p < 0,002$). In den Skalen Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Offenheit, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, Extraversion und Emotionalität unterschieden sich die Angehörigen nicht von den Kontrollen.

5 Diskussion

Schizophrene Patienten weisen eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems auf (Bär et al. 2007a, 2005, Kim et al. 2004). Vor allem die parasympathische Unterfunktion wird als eine mögliche Ursache der erhöhten kardialen Mortalität diskutiert (Bär et al. 2007a, 2005). In unserer Untersuchung sollte der Frage nachgegangen werden, ob Änderungen autonomer Parameter auch bei Angehörigen vorkommen und möglicherweise ein genetischer Hintergrund nachgewiesen werden kann.

Hierzu untersuchten wir die Herzfrequenz und ihre Variabilität (HRV), den Blutdruck, die Baroreflexsensitivität (BRS) und die QT-Intervall-Variabilität (QTV) bei Kindern und Geschwistern schizophrener Patienten.

Etabliert haben sich diese Messungen zur Risikostratifizierung bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen oder autonomer Neuropathie (Birkhofer et al. 2005, Task Force 1996). Aber autonome Veränderungen haben auch in Populationsstudien an klinisch asymptomatischen Personen prognostische Aussagekraft bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse wie Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (Tsuji et al. 1996), erhöhen das Risiko für den primären Herzstillstand (Whitsel et al. 2001, de Bruyne et al. 1999, Molgaard et al. 1991) und steigern die Gesamtmortalität unabhängig von traditionellen Risikofaktoren (Reunanen et al. 2000, Tsuji et al. 1994).

5.1 Veränderungen des ANS bei Angehörigen

5.1.1 Veränderungen der Herzfrequenz

In unserer Untersuchung konnten wir eine im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv erhöhte Herzfrequenz bei Angehörigen von Patienten mit einer Schizophrenie nachweisen. Dabei liegt die Herzfrequenz jedoch innerhalb des Normalbereichs von 60-100/min für gesunde Erwachsene.

Frühere Untersuchungen konnten bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Herzfrequenz in der akuten und chronischen Phase der psychotischen Episode sowohl bei medizierten Patienten (Toichi et al. 1999, Zahn et al. 1997, Rechlin et al. 1994, Volz et al. 1994) als auch während der akuten psychotischen Episode ohne die Störvariable antipsychotische Medikation nachweisen (Bär et al. 2007a, 2005).

Bei Herzgesunden ist die Herzfrequenz überwiegend abhängig von der körperlichen Fitness, vom Blutdruck und der Feineinstellung des autonomen Tonus (Reunanen et al. 2000). Erhöhter Blutdruck kann in dieser Untersuchung als beeinflussende Größe ausgeschlossen werden, da sich systolische und diastolische Blutdruckwerte bei den von uns untersuchten Angehörigen nicht signifikant von den Werten der Kontrollen unterschieden. Auch bezüglich des BMI unterschieden sich die Gruppen kaum. Die körperliche Fitness der Studienteilnehmer haben wir in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Dennoch sehen wir in Zusammenschau mit den anderen Ergebnissen in einer autonomen Dysregulation eine mögliche Ursache der signifikant erhöhten Herzfrequenz.

Genetische Faktoren sind substantielle Determinanten der Ruhe-Herzfrequenz (Cook et al. 2006). Forscher schätzen eine Erblichkeit von ungefähr 26% und konnten an Populationsstudien einen Linkage zum Genlocus 4q herstellen, wo auch ein Gen für das lange QT-Syndrom, Typ 4 lokalisiert wurde (Martin et al. 2004). Auch ein genetischer Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors ist unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, körperlicher Fitness, Rauchen und Alkohol signifikant zur Ruhe-Herzfrequenz assoziiert (Ranade et al. 2002).

Der Zusammenhang zwischen Ruhe-Herzfrequenz und Mortalität bzw. koronarer Herzerkrankung konnte seit mehreren Jahrzehnten in verschiedenen populationsbezogenen Studien nachgewiesen werden (Möhlenkamp et al. 2007). Bei 5070 initial kardiovaskulär gesunden Männern und Frauen fand sich in der Framingham-Studie über einen Zeitraum von 30 Jahren in jedem Alterssegment ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und koronarer Mortalität (Kannel et al. 1987). Dabei war die Assoziation für Männer ausgeprägter als für Frauen, unabhängig von etablierten Risikofaktoren und besonders deutlich für den plötzlichen Herztod. Diese Ergebnisse werden von jüngeren prospektiven Studien bestätigt. Die Mortalität von 5598 Männern und 5119 Frauen im Alter von 30-59 Jahren wurde über 23 Jahre in einer finnischen Studie registriert (Reunanen et al. 2000). 1848 Männer und 840 Frauen starben während dieser Periode. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und Mortalität insgesamt. Den Anstieg der kardiovaskulären Mortalität erklären die Forscher durch die enge Assoziation zwischen erhöhter Herzfrequenz und erhöhtem Blutdruck. Eine erhöhte Herzfrequenz könnte aber auch eine unabhängige Rolle bei der Verschlechterung der arteriosklerotischen Erkrankung spielen und erheblich zum erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards beitragen. Nach multivariater Analyse konnte unabhängig von anderen Risikofaktoren ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhter

Herzfrequenz und erhöhter Mortalität vor allem für die sehr heterogene Gruppe nicht-kardiovaskulärer und nicht-maligner Erkrankungen festgehalten werden (Reunanen et al. 2000).

5.1.2 Veränderungen der Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) bei den untersuchten Angehörigen war signifikant vermindert. Sie spiegelt das Zusammenspiel der beiden „Zügel“ des autonomen Nervensystems in ihrer Wirkung auf den Sinusknoten wider (Mujica-Parodi et al. 2005). Die efferenten Vagusfasern üben dabei einen schnellen, die sympathischen Efferenzen dagegen einen langsameren, modulierenden Effekt auf die Herzfrequenz aus (Esperer et al. 2003). Eine hohe HRV ist ein Zeichen für die erhaltene Adaptationsfähigkeit des autonomen Nervensystems. Klinischer Ausdruck eines Ungleichgewichtes des autonomen Nervensystems ist eine verminderte HRV (Birkhofer et al. 2005).

Wir konnten eine signifikante Erniedrigung des RMSSD (*Root Mean Squared of Successive Difference*) nachweisen. Der RMSSD ist ein lineares Maß für die parasympathische Modulation (Rechlin 1995). Er blieb nach multivariater Analyse mit der Herzfrequenz als Kovariate signifikant erniedrigt.

Eine Verminderung des RMSSD konnte sowohl bei medizierten wie auch unmedizierten schizophrenen Patienten in Kurz- und Langzeitmessungen wiederholt gezeigt werden und wird als Ausdruck einer verminderten vagalen Funktion in der Schizophrenie angesehen (Bär et al. 2007a, 2005, Böttger et al. 2006, Kim et al. 2004, Valkonen-Korhonen et al. 2003).

Zahlreiche Studien konnten in den vergangenen Jahren verschiedene Parameter der zeitbasierten Analyse der HRV als unabhängige Indizes bezüglich des Risikos lebensbedrohlicher Arrhythmien und kardialer Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz etablieren (Chattipakorn et al. 2007, La Rovere et al. 2001, 1998). Ebenfalls bewährt hat sich die HRV zur Risikostratifizierung bei diabetischer Neuropathie. Ein erniedrigter RMSSD gilt nicht nur als negativer prognostischer Wert, sondern geht der klinischen Manifestation sogar oft voraus (Javorka et al. 2008, Vinik et al. 2003).

Keinen Unterschied konnten wir für das Verhältnis LF/HF (*low frequency/high frequency*) feststellen. LF/HF wäre nach traditioneller Ansicht erhöht bei gesteigerter sympathischer oder verminderter parasympathischer Modulation (Malliani et al. 1991).

Auch bei Patienten mit akuter paranoider Schizophrenie zeigte sich lediglich ein Trend zu einer Erhöhung von LF/HF. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (Bär et al. 2007a, 2006b). Es konnte gezeigt werden, dass LF/HF nur bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik eine signifikante Erhöhung zeigt, der reduzierte RMSSD dagegen von der Schwere der Symptome weitgehend unabhängig ist (Bär et al. 2008b).

Obwohl ein Zusammenhang zwischen der LF-Komponente und sympathischer Aktivität zu existieren scheint und das Verhältnis LF/HF traditionell als Marker der sympatho-vagalen Balance angesehen wird, weisen neuere Studien darauf hin, dass es nur wenig bis kaum Beziehungen zwischen LF und der sympathischen kardialen Aktivität gibt (Watson et al. 2007). Wenn die HRV insgesamt vermindert ist, scheint eine Zuordnung der LF- und HF-Frequenzbänder zu sympathischer oder parasympathischer Modulation, wie sie von vielen Autoren durchgeführt wird, schwierig. Da die Leistungen in den Frequenzbändern individuell sehr stark variieren, kann es insbesondere bei einem Verhältnisparameter wie LF/HF zu hohen Varianzen kommen (Baumert 2004a). Die hohe Artefaktanfälligkeit kann ebenso unser negatives Ergebnis erklären.

Wir untersuchten zusätzlich die sehr viel aussagekräftigeren nicht-linearen Messwerte. Diese sind der Analyse im Zeit- und Frequenzbereich überlegen, da sie die Komplexität der Herz-Kreislauf-Regulation besser erfassen können (Baumert 2004a).

In unserer Untersuchung zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kompressionsentropie H_c . Bei der Berechnung der Kompressionsentropie wurde eine Reihe von RR-Intervallen komprimiert. Der Quotient der komprimierten RR-Intervalle zur Originallänge wird als Kompressionsentropie der Herzfrequenz (H_c) bezeichnet. Anhand der Komprimierbarkeit der RR-Intervall-Zeitreihe lässt sich das autonome Regulationsvermögen einschätzen. Ist die Komprimierung der Zeitreihe erschwert, bedeutet dies, dass eine große Menge an Information nötig ist, den nächsten Datenpunkt mit einer gewissen Genauigkeit vorherzusagen. Dies entspricht einer hohen Komplexität (Baumert et al. 2004b). In unserer Untersuchung war die Kompressionsentropie H_c bei den Angehörigen erniedrigt. Das heißt, dass eine geringere Energie aufgewendet werden musste, um die RR-Intervalle zu komprimieren. Dies ist auf eine erniedrigte Komplexität zurückzuführen. H_c beschreibt also im Gegensatz zu den traditionellen Variabilitätsmessungen die Regelmäßigkeit der Herzfrequenzschwankungen. Je größer H_c , desto unregelmäßiger und komplexer ist die Zeitreihe der Herzfrequenz und desto adaptiver und stabiler ist das zugrundeliegende System (Bär et al. 2007b). Bei sehr regelmäßigen Schwankungen dagegen, wie bei den von uns untersuchten Angehörigen, spricht die erniedrigte Komplexität der Herzfrequenzschwankungen für die verminderte

Fähigkeit des Organismus, sich durch eine entsprechende Änderung der Herzfrequenz verschiedenen Umweltbedingungen anzupassen. Das Risiko für eine Herzerkrankung ist erhöht.

Da dieses Maß sehr stark von der Herzfrequenz abhängt und die Herzfrequenz der Angehörigen einen signifikanten Unterschied zu der der Kontrollen aufzeigte, könnte ein Unterschied von Hc zwischen Angehörigen und Kontrollen rein mathematisch bedingt sein. Daher wurde im statistischen Teil der Auswertung die Herzfrequenz als Kovariate berücksichtigt. Die signifikante Reduktion von Hc blieb erhalten.

Bei akut schizophrenen Patienten, die nicht in Behandlung mit Antipsychotika waren, wurden ebenfalls erniedrigte Werte für die Hc erhoben (Bär et al. 2007a, 2007b).

Dass nicht-lineare Methoden die HRV detaillierter erfassen können als lineare bestätigt eine Analyse der Aufzeichnungen von implantierten Defibrillatoren vor Auftreten von ventrikulären Arrhythmien. Während Parameter der zeit- und frequenzbasierten Analyse außer der leicht erniedrigten mittleren RR-Intervall-Länge keine Auffälligkeiten zeigten, war die Kompressionsentropie Hc vor dem Auftreten der lebensbedrohlichen Rhythmusstörung signifikant erniedrigt (Baumert et al. 2004b).

Die symbolische Dynamik stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Komplexität oder Dynamik eines Systems zu charakterisieren. Auch hier konnten wir eine verminderte Komplexität nachweisen. Die symbolische Dynamik bedient sich einer begrenzten Anzahl von Symbolen zur Beschreibung aufeinanderfolgender RR-Intervalle und ihrer Änderungen. Jeweils drei aufeinanderfolgende Symbole werden als Wort bezeichnet (Voss et al. 2000). Die Verteilung der verschiedenen Worttypen reflektiert zumindest zum Teil die nicht-linearen Eigenschaften der HRV. Wir zählten die Anzahl der Wörter, die sehr selten auftreten, die „verbotenen Wörter“ (*Forbidden Words*). Diese waren bei den Angehörigen signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Das bedeutet, dass Serien verschiedener Muster der HRV bei Angehörigen weniger komplex gestaltet sind.

Die verbotenen Wörter sind ebenso bei unmedizierten schizophrenen Patienten erhöht (Bär et al. 2008a).

Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I sind verschiedene Messgrößen der Symbolischen Dynamik bei klinisch nicht manifester autonomer Neuropathie signifikant verändert, dabei zeigte sich auch ein Trend für eine erhöhte Anzahl an verbotenen Wörtern (Javorka et al. 2008).

Wenn wir die Herzfrequenz als Kovariate in unsere Berechnungen mit einbezogen, wurde die Signifikanz der verbotenen Wörter aufgehoben. Das bedeutet, dass die Kompressionsentropie

möglicherweise ein unabhängigerer und aussagekräftigerer nicht-linearer Wert zur Erfassung der HRV ist als die verbotenen Wörter der Symbolischen Dynamik.

Zusammengefasst konnten wir auch unter Berücksichtigung des Einflusses der Herzfrequenz (Agelink et al. 2001b) eine signifikant verminderte HRV bei Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten sowohl durch Berechnung linearer als auch nicht-linearer Werte nachweisen.

Faktoren, die zur Varianz der HRV beitragen wie Alter und Geschlecht (Silvetti et al. 2001, Agelink et al. 2001b) können die Unterschiede nicht erklären, da sich die Kontrollgruppe alters- und geschlechtskorreliert zusammensetzte. Alle Messungen wurden unter standardisierten Bedingungen bezüglich Tageszeit und Untersuchungsposition erhoben (Cohen et al. 1999), so dass der Einfluss zirkadianer Schwankungen (Kleiger et al. 1991, Ewing et al. 1991) und körperlicher Anstrengungen (Rimoldi et al. 1992) ebenfalls kaum zum Tragen kommen konnte. Keiner der Untersuchten nahm ein Medikament ein.

Wir erklären die gefundene Differenz zu den Kontrollen durch genetische Faktoren. Dass die HRV vererbbar ist, beweisen Zwillingsuntersuchungen. Kupper et al. stellten bei ambulanten EKG-Aufzeichnungen eine genetisch bedingte Varianz des RMSSD von 40 bis 48% fest und deklarieren diesen Messwert als hoch vererbbares Merkmal und relevanten Phänotyp für eine breite Palette kardiovaskulärer Erkrankungen (Kupper et al. 2004). Auch Voss und Mitarbeiter konnten insbesondere bei monozygoten Zwillingspaaren eine hohe Übereinstimmung von nahezu allen Zeitindizes wie beispielsweise dem RMSSD zeigen (Voss et al. 1996). Ebenso zeigt ein Großteil der Parameter der Symbolischen Dynamik bei Zwillingspaaren deutlich weniger Varianz als bei anderen altersgematchten Paaren. Unklar ist jedoch, warum sie keinerlei Übereinstimmung der Spektralkomponenten, unter anderem von LF/HF, aufzeichnen konnten. Als mögliche Erklärung diskutieren sie die hohe Sensibilität von Spektralanalysen für mentale oder körperliche Änderungen (Voss et al. 2000). Alle Spektralkomponenten sind zudem sehr anfällig für Artefakte. Auch in unseren Untersuchungen war das Verhältnis LF/HF unauffällig.

Dass die HRV auch prognostische Aussagekraft hat bei Patienten, die an keiner Herzerkrankung leiden, zeigt die *Framingham Heart Study*. Über einen Zeitraum von vier Jahren war die Gesamtmortalität von 736 älteren Patienten bei denen mit erniedrigter HRV erhöht, unabhängig von traditionellen Risikofaktoren (Tsuji et al. 1994). Das Risiko, an plötzlichem Herztod zu versterben, steigt bei erniedrigter HRV (Molgaard et al. 1991). Außerdem erhöht eine erniedrigte HRV bei klinisch asymptomatischen Personen das

Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (Tsuji et al. 1996).

5.1.3 Veränderungen des Blutdrucks

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Angehörigen im Vergleich zu den Werten der Kontrollen feststellen. Eine Analyse der Blutdruckvariabilität wurde deshalb nicht in die statistischen Analysen einbezogen. In einer explorativen Analyse wurde von uns auch bei den Angehörigen kein Unterschied für die Blutdruckvariabilität gefunden (Ergebnisse nicht dargestellt). Dies unterscheidet sich von den Ergebnissen zu erhöhten diastolischen und systolischen Blutdruckwerten bei unmedizierten, akut schizophrenen Patienten (Bär et al. 2007a, 2006b, Volz et al. 1994). Die Blutdruckvariabilität war dagegen auch bei schizophrenen Patienten nicht verändert (Bär et al. 2007a, 2006b).

Daher haben wir den Schluss gezogen, dass die autonomen Regulationsstörungen bei schizophrenen Patienten und ihren Angehörigen auf die Änderungen von Herzfrequenz und ihrer Variabilität beschränkt zu sein scheinen. Man könnte postulieren, dass die erhöhten Blutdruckwerte bei schizophrenen Patienten in der akuten psychotischen Episode erregungsbedingt sind. Eine Studie an hypertensiven Ratten konnte einen Genlokus auf Chromosom 3 namens HR-SP1 finden, der direkt für die Regulation der Herzfrequenz verantwortlich zu sein scheint, aber keinen Effekt auf die Höhe des Blutdrucks hat (Kreutz et al. 1997). Getrennte genetische Pfade für Herzfrequenz und Blutdruck sind also durchaus denkbar und könnten in unserer Untersuchung eine Rolle spielen.

5.1.4 Veränderungen der Baroreflexsensitivität

Zur Berechnung der Baroreflexsensitivität (BRS) wurde in unserer Untersuchung die Sequenzmethode verwendet. Sowohl der bradykarde Anstieg (*bslope*) als Index der BRS als auch der tachykarde Anstieg (*tslope*) war bei den Angehörigen schizophrener Patienten signifikant vermindert. Die Steigung der errechneten Regressionsgeraden, das heißt die Herzfrequenzänderung pro Blutdruckänderung, ist also vermindert. Das bedeutet, dass bei steigendem Blutdruck die Herzfrequenz nicht adäquat fällt beziehungsweise bei sinkenden Blutdruckwerten die Herzfrequenz nicht adäquat steigt. Die Feinregulation von Blutdruckänderungen durch den Barorezeptorreflex unterscheidet sich bei Angehörigen offenbar von der gesunder Kontrollpersonen. Dabei ist die BRS während eines

Blutdruckanstiegs ein besserer Prädiktor der parasympathischen kardialen Regulation als bei Blutdruckabfällen (Reyes Del Paso et al. 1996). Man könnte daraus schlussfolgern, dass Angehörige schizophrener Patienten eine verminderte parasympathische Modulation besitzen.

Auch unmedizierte Patienten in der akuten Phase der Schizophrenie weisen eine verminderte BRS auf, was Bär et al. mit einer reduzierten efferenten vagalen Kontrolle und möglicherweise mit der erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung bringen (Bär et al. 2007a).

Ein Verlust der BRS wird als direkte Folge parasympathischer Defizite diskutiert (Reyes Del Paso et al. 1996). Eine pathologische Veränderung der BRS findet sich zum Beispiel bei einer steifen, sklerotischen Karotisarterie, die den Druckanstieg nicht mehr richtig an die Dehnungsrezeptoren in der Karotidgabel weitergeben kann oder auch bei Störungen des autonomen Nervensystems, bei denen eine Druckänderung nicht mehr in eine Modulation des Vagus und Sympathikus übersetzt wird. Auch kann ein krankes Herz wie bei der koronaren Herzerkrankung nicht mehr richtig auf die vom autonomen Nervensystem geforderten Änderungen der Herzfrequenz eingehen (Skrabal 2003).

In einer Studie zur Varianz der BRS bei 1134 Gesunden im Alter von 18-60 Jahren machen die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, Rauchverhalten, Herzfrequenz und Blutdruck nur 47% der Gesamtvarianz aus, der restliche Anteil der Varianz der BRS, also über die Hälfte, soll genetisch determiniert sein (Kardos et al. 2001). Die wichtigsten Beeinflussungsfaktoren Alter und Herzfrequenz können nicht Grund für die von uns gefundenen deutlichen Differenzen sein. Die Altersverteilung bei unseren zwei Gruppen war annähernd gleich und auch im multivariaten Analyseverfahren MANOVA mit der Herzfrequenz als Kovariate unterschieden sich die Gruppen signifikant. Auch die Beeinflussung unserer Messungen durch Medikamente (Parlow et al. 1995) wurde ausgeschlossen. Bei Personen mit arterieller Hypertension ist die BRS stark abhängig von der Familienanamnese bezüglich Hypertension (Parmer et al. 1992). Aber auch bei Normotensiven findet sich eine erniedrigte BRS, wenn Bluthochdruck in der Familie vorkommt. Parmer et al. schlussfolgern, dass eine erniedrigte BRS vererbt wird und zur Manifestation der idiopathischen Hypertonie beiträgt. Die Rolle des genetischen Einflusses auf die BRS bestätigen Zwillingsstudien mit einem ausgeprägteren Grad an Übereinstimmung der Muster bei monozygoten als bei dizygoten Zwillingen (Tank et al. 2001).

Die von uns gefundene erniedrigte BRS bei Angehörigen erklären wir analog durch eine vererbte autonome Dysfunktion in Familien, die mit der schizophrenen Erkrankung belastet sind.

Einige Forscher erinnern daran, dass der prognostische Wert der BRS bezüglich des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse einer pathologischen Grundlage bedarf, die Arrhythmien oder Herzinsuffizienz prinzipiell hervorrufen kann. Eine erniedrigte BRS im Alter oder in der Schwangerschaft allein beispielsweise ohne ein solches pathologisches Korrelat soll höchst unwahrscheinlich prognostische Aussagekraft haben (Chapleau 2003). Ob die erniedrigte BRS bei unseren Angehörigen und anderen gesunden Personen eine Aussagekraft bezüglich kardialer Morbidität und Mortalität besitzt, muss noch genauer untersucht werden, ist aber in Anbetracht der prognostischen Bedeutung anderer autonomer Parameter bei Herzgesunden nicht unwahrscheinlich.

5.1.5 Veränderungen der QT-Intervall-Variabilität

Wir konnten bei den Angehörigen im Vergleich zu Kontrollprobanden einen signifikant erhöhten QT-Variabilitäts-Index (QTvi) finden. Dieser ist ein Messwert der QT-Intervall-Variabilität (QTV). Die QTV beschreibt die Varianz der QT-Dauer mit jedem aufeinanderfolgenden Herzschlag und ist Ausdruck der Spontanvariabilität der ventrikulären Repolarisationsdauer und -morphologie (Bonnemeier 2007). Gesunde Personen haben einen negativen QTvi. Eine zeitliche Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation führt zu QT-Verkürzung oder -Verlängerung mit höherer QTvi-Varianz und weniger negativen QTvi-Werten oder dem Umschlag in positive Werte. Solche Veränderungen zeigen die Wahrscheinlichkeit für maligne ventrikuläre Arrhythmien an (Piccirillo et al. 2001). Der QTvi ist ein logarithmischer Index. Wegen der Berechnung $QTvi = \log_{10} [(QTV / QTmean^2) / (RRv / RRmean^2)]$ kann eine Erhöhung des QTvi einerseits durch eine hohe absolute Varianz des QT-Intervalls (hohe QTV) oder eine niedrige Varianz der Herzfrequenz (niedrige HRV) oder die Kombination aus beidem bedingt sein (Piccirillo et al. 2001). Alle vier in die Berechnung eingehenden Werte sind von der Herzfrequenz abhängig, weshalb wir den Einfluss der Herzfrequenz als Kovariate auf unser Ergebnis untersuchten. Dabei zeigte sich immer noch ein Trend für den QTvi. Das heißt auch unabhängig von der erhöhten Herzfrequenz scheint das Risiko auch für Angehörige von schizophrenen Patienten erhöht zu sein.

Ein erhöhter QTvi wurde auch für akut schizophrene Patienten, die nicht mit Antipsychotika behandelt wurden, nachgewiesen (Bär et al. 2007c) und ergänzend zur mehrfach eruierten

vagalen Dysfunktion als gesteigerte sympathische Modulation interpretiert (Bär et al. 2007c, Bonnemeier et al. 2003), aber auch der Einfluss des Parasympathikus auf das QT-Intervall wird diskutiert (Harada et al. 2005).

Der QTvi ist der HRV oder Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei der Identifikation von Patienten mit malignen ventrikulären Arrhythmien überlegen (Atiga et al. 1998). Bei 817 ICD-Patienten der MADIT-II-Studie konnte ebenfalls die Assoziation zwischen QTV und arrhythmischen Ereignissen aufgezeigt werden. Der QTvi ist bei denjenigen Patienten mit ICD-Interventionen bei Kammerflimmern und/oder ventrikulären Tachykardien signifikant erhöht und konnte in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikoprädiktor bestätigt werden. (Haigney et al. 2004). Da Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung wie chronische Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und langem QT-Syndrom zu ventrikulären Arrhythmien neigen, ist eine erhöhte QTV bei diesen Patienten Ausdruck einer gesteigerten elektrischen myokardialen Vulnerabilität (Bonnemeier 2007). Verschiedene Forscher stellen in Frage, ob nicht eine Asynchronisierung der Aktionspotenziale während der Repolarisation durch strukturelle Myokardveränderungen wie Fibrose oder Ischämie die entscheidendere Rolle spielt als die Änderung autonomer Fluktuationen (Piccirillo et al. 2002, Berger et al. 1997).

Aber auch bei Populationsstudien, also an Studien mit unselektiertem Probandengut bezüglich kardialer Erkrankungen, hat das QT-Intervall prognostische Bedeutung. Eine dänische Studie an 1658 Frauen und 1797 Männern im Alter von 30 bis 60 Jahren über einen Zeitraum von elf Jahren zeigte eine erhöhte kardiale Morbidität und kardiovaskuläre Mortalität, wenn eine Verlängerung des QT-Intervalls über 430ms oder einer Erhöhung der QT-Dispersion über 80ms, definiert als die Differenz zwischen kürzestem und längstem QT-Intervall, im EKG registriert wurde. Diese Studienteilnehmer wurden jedoch vorher in kardiovaskulär Gesunde und Kranke eingeteilt und bei genauerer Untersuchung zeigten sich diese Ergebnisse nicht in der Subgruppe der klinisch und anamnestisch Gesunden (Elming et al. 1998). Korrekterweise wurde bei dieser Studie die Herzfrequenz als Kovariate berücksichtigt, in anderen Studien, die prognostische Aussagekraft auch für Gesunde fanden, dagegen nicht (de Bruyne et al. 1999, Schouten et al. 1991).

Dass neben dem kongenitalen langen QT-Syndrom auch die QTV vererbt wird, konnten Hong und Mitarbeiter zeigen (Hong et al. 2001). Ergänzend ist der QTvi bei verschiedenen Subtypen dieses Syndroms erhöht (Bilchick et al. 2004). Mehr als die Hälfte der Varianz der QTV scheint genetischen Ursprungs zu sein. Dabei ist vermutlich ein Viertel der Gene spezifisch für die Steuerung der QTV verantwortlich, drei Viertel der Gene beeinflussen aber

offenbar sowohl Herzfrequenz als auch QT-Intervall (Dalageorgou et al. 2008). Insofern kann ein genetisch verlängertes QT-Intervall oder eine genetisch determinierte erhöhte QTV bei klinisch Gesunden beobachtet werden und spielt möglicherweise auch bei unseren Angehörigen eine Rolle, sollte aber immer um die Herzfrequenz korrigiert werden. Inwieweit aber diese Auffälligkeit prognostische Aussagekraft hat bei klinisch Herzgesunden ohne strukturelle Myokardveränderung beziehungsweise einen Marker möglicher subklinischer autonomer Imbalancen darstellt, ist bislang nicht bekannt und sollte weiter untersucht werden.

5.1.6 Einfluss der Persönlichkeit

Durch die Auswertung des SKID-II gehen wir davon aus, dass bei keinem der Angehörigen eine Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV vorlag.

Die Auswertung des FPI-R ergab lediglich Abweichungen in vier Skalen.. Hier zeigten sich bei den Angehörigen überraschenderweise niedrigere Werte für die Skalen Gesundheitssorgen und körperliche Beschwerden. Durch das Zusammenleben mit einem psychiatrisch kranken Familienmitglied hätten wir genau das Gegenteil erwartet. Das Ergebnis könnte eventuell daraus resultieren, dass Angehörige aus Angst davor, selber an Schizophrenie zu erkranken, Gedanken an die eigene Gesundheit verdrängen. Es zeigten sich außerdem niedrigere Werte für die Skala Aggressivität. Bei Vorliegen einer schizotypen Persönlichkeitsstörung wären erhöhte Werte zu erwarten gewesen. Unsere Angehörigengruppe zeigte auch niedrigere Werte für die Skala Leistungsorientierung. Da sich jedoch die Skalen Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Offenheit, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, Extraversion und Emotionalität bei den Angehörigen nicht von den Kontrollen unterschieden, gehen wir davon aus, dass unsere Ergebnisse nicht aus Normabweichungen der Persönlichkeitsstruktur der untersuchten Angehörigen resultieren.

5.2 Ursachen, genetische Basis und Bedeutung der autonomen Veränderungen bei Angehörigen

5.2.1 Mögliche hirnfunktionelle und endokrine Ursachen

Unsere Ergebnisse lassen keine Unterscheidung zwischen zentraler oder peripherer Dysregulation zu (Agelink et al. 2002).

In der Pathogenese autonomer Dysbalancen in der Schizophrenie wird eine veränderte zentrale autonome Regulation vermutet. Williams et al. konnten im fMRT bei schizophrenen

Patienten mit betonter paranoider Symptomatik, die sich in einem ausgeprägten Erregungszustand befanden, eine reduzierte Aktivität im medialen präfrontalen Kortex und der Amygdala festhalten (Williams et al. 2004). Der funktionelle Zusammenbruch des Amygdala-Präfrontal-Systems könnte nach seiner Ansicht zu einem intern generierten Zyklus aus exzessiver Erregung und Hypervigilanz führen, der sich als paranoide Symptomatik manifestiert. Bär et al. schlussfolgern, dass die von Williams beschriebene Dysfunktion des medialen präfrontalen Kortex und ihren Projektionen mitverantwortlich sind für die autonome Dysfunktion in der akuten Schizophrenie (Bär et al. 2007a). Dass der mediale präfrontale Kortex an der Modulation der HRV beteiligt ist, lassen PET-Studien vermuten (Lane et al. 2001). Angehörige könnten ähnliche hirnfunktionelle Änderungen aufweisen. fMRT-Studien zum dorsolateralen präfrontalen Kortex, die mit Aufmerksamkeit- und Gedächtnisdefiziten in Verbindung gebracht werden, konnten so beispielsweise bei Angehörigen wie bei schizophrenen Patienten ähnliche hirnfunktionelle Aktivität nachweisen (Seidman et al. 2006, Keshavan et al. 2002b).

Diese verminderte zentrale Kontrolle autonomer Funktionen schränkt möglicherweise die Fähigkeit der Person ein, die kardiovaskuläre Integrität aufrechtzuerhalten und sich an eine Vielzahl interner und externer Stressfaktoren anzupassen (Kim et al. 2004).

Jüngste Studien zur Untersuchung von Geschwistern schizophrener Patienten fanden eine erhöhte Stresssensitivität. Die intravenöse Infusion des Glukoseanalogons 2-Deoxy-D-Glukose führte zu einem Anstieg von ACTH und Homovanillinmandelsäure als Abbauprodukt von Dopamin und Noradrenalin in einem Maße, der sich deutlich von denen der Kontrollen unterschied, aber nicht das Niveau des Anstiegs bei schizophrenen Patienten erreichte. Die Autoren vermuten eine genetisch bedingte abnorme Sensibilität gegenüber Stressoren, die Erstmanifestation, Ausbruch und Rezidiv der Schizophrenie mitbedingt (Brunelin et al. 2008). Die hier betroffene Hypothalamus-Hypophysen-adrenokortikale Achse wird wie eingangs beschrieben maßgeblich vom autonomen Nervensystem beeinflusst.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Beeinflussung der Krankheitsentwicklung durch Stress könnte sein, dass eines der derzeit meist diskutierten Gene in der Pathogenese der Schizophrenie, RGS4, durch Stress in seiner Expression moduliert wird (Ni et al. 1999).

Emotionaler Stress stellt einen unabhängigen kardialen Risikofaktor dar (Rozanski et al. 2005). So verwundert es nicht, dass sich Stress auch auf autonome Parameter auswirkt. Blumenthal et al. konnten zeigen, dass adäquates Stressmanagement bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung die BRS verbessert und HRV signifikant ansteigen lässt (Blumenthal et al. 2005).

Unsere Ergebnisse könnten die Spekulation erlauben, dass zentrale Veränderungen, die auch autonome Regelkreise beeinflussen, die Stressempfindlichkeit von Angehörigen erhöhen. Die erhöhte kardiale Morbidität schizophrener Patienten wird auch zum Teil einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms von 20-60% zugeschrieben. Adipositas, arterielle Hypertonie, Glukosetoleranzstörung und Dyslipidämie werden einerseits als Nebenwirkungen von Antipsychotika beobachtet (Saddichha et al. 2008), andererseits wird auch von metabolischen Veränderungen wie Adipositas und Glukosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus Typ II (Thakore 2004) und Blutdruckerhöhung (Bär et al. 2007a, Volz et al. 1994) unabhängig von der Einnahme von Antipsychotika berichtet. Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus sollen die Herzfrequenz erhöhen und HRV vermindern (Stein et al. 2007), dabei korrelieren sowohl die zeit- als auch frequenzbasierten Messwerte negativ mit allen Komponenten des metabolischen Syndroms (Min et al. 2008). Interessant ist hierbei, dass Familienstudien bei Angehörigen ebenfalls eine erhöhte Prävalenz für Glukosetoleranzstörung (Spelman et al. 2007) oder Diabetes mellitus Typ II (Mukherjee et al. 1989, Fernandez-Egea et al. 2008) fanden, was einen genetischen Zusammenhang zwischen endokrinem Status und Schizophrenie vermuten lässt. Obwohl wir keinen Anhaltspunkt für eine metabolische Störung bei den von uns untersuchten Angehörigen hatten und der BMI nicht erhöht zur Kontrollgruppe war, sollte zukünftig genauer erforscht werden, ob hier Beziehungen bestehen.

5.2.2 Genetische Basis autonomer Veränderungen in der Schizophrenie

Zu Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei Angehörigen schizophrener Patienten gibt es bislang keine weiteren Untersuchungen. Die HRV ist aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise der Panikstörung verändert (Yeragani et al. 1997). Srinivasan und Mitarbeiter untersuchten die kardiale autonome Funktion bei Kindern von Patienten mit Panikstörung. Sie konnten ähnlich unseren Ergebnissen zwar keine auffälligen frequenzbasierten Messwerte finden, wohl aber eine signifikante Verminderung eines nicht-linearen Parameters, des größten Lyapunov-Exponenten. Sie interpretieren ihre Ergebnisse als Argument für eine genetische Komponente bezüglich der kardialen vagalen Funktion in der Panikstörung (Srinivasan et al. 2002).

Auffälligkeiten verschiedener Parameter der elektrodermalen Aktivität als Ausdruck sympathischer Aktivität wurden bei Kindern schizophrener Eltern wiederholt festgestellt und werden schon länger als mögliche psychophysiologische Marker eines genetischen Risikos

für die Schizophrenie diskutiert (Iacono et al. 1999, Hollister et al. 1994, Mednick und Schulsinger 1968).

Wir untersuchten Kinder, die genau 50% ihrer Gene gemeinsam mit dem schizophrenen Elternteil haben und Geschwister von schizophrenen Patienten, die ungefähr 50% gemeinsame Gene haben (Gottesman 1993). Aber auch Umweltfaktoren werden von Kindern und Geschwistern mit dem schizophrenen Familienmitglied geteilt. Gemeinsame Auffälligkeiten bei Schizophrenen und ihren Angehörigen müssen also nicht unbedingt nur genetische Einflüsse widerspiegeln, sondern können multifaktoriell bedingt sein.

Nach Gottesman und Gould müssen fünf wesentliche Kriterien erfüllt sein, damit ein biologisches Merkmal, in unserem Fall die autonomen Veränderungen, ein sogenannter Endophänotyp, d.h. genetischer Vulnerabilitätsmarker ist (Gottesman und Gould 2003).

1. Autonome Veränderungen sind vererbbar (Tank et al. 2001, Parmer et al. 1992, Hong et al. 2001).
2. Autonome Veränderungen sind mit der schizophrenen Erkrankung assoziiert (Bär et al. 2007a,b,c, 2005, Böttger et al. 2006a, Valkonen-Korhonen et al. 2003).
3. Autonome Veränderungen kommen bei nicht betroffenen Familienmitgliedern öfter vor als in der Normalbevölkerung. Dies konnten wir in unserer Studie an 27 Angehörigen zeigen.
4. Autonome Veränderungen sollten in den betroffenen Familien mit der schizophrenen Erkrankung kosegregieren. Hierzu müssten gezielt betroffene und nicht betroffene Mitglieder belasteter Familien untersucht werden.
5. Autonome Veränderungen sollten zustandsunabhängig bei der schizophrenen Erkrankung auftreten, also sowohl im Zustand der psychotischen Exazerbation (Bär et al. 2005, 2007a) als auch davor und danach. Hierzu fehlen entsprechende Studien. Sie könnten Aufschluss darüber geben, ob eine dauerhafte, irreversible Unterbrechung der neurovegetativen Interaktion zwischen Sympathikus und Parasympathikus besteht, gestalten sich aber schwierig durch die meist jahrelange Einnahme von Antipsychotika. Eine positive Korrelation von RMSSD und Hc zur Dauer der Erkrankung konnte in der akut psychotischen Episode nachgewiesen werden (Bär et al. 2007a). Die efferente parasympathische Modulation ist im chronischen Stadium ebenfalls reduziert (Toichi et al. 1999). Dies lässt vermuten, dass die vagale Dysfunktion im Verlauf der Erkrankung weiter abnimmt (Bär et al. 2006b) und die HRV nach akut psychotischen Episoden weiter reduziert bleibt.

Unsere Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, dass allein die psychotische Exazerbation für die Reduktion der HRV in der Schizophrenie verantwortlich ist (Toichi et al. 1999). Das Ausmaß einer autonomen Dysfunktion scheint aber zum Schweregrad der psychotischen

Symptomatik positiv zu korrelieren (Bär et al. 2008b, 2007a, 2005, Böttger et al. 2006, Okada et al. 2003)

Unsere Ergebnisse legen aber auch nahe, dass Antipsychotika, die auch als maßgebliche Ursache für die verminderte HRV diskutiert werden (Cohen et al. 2001), zwar zur Änderung der HRV beitragen können (beispielsweise Clozapin), diese aber nicht allein verursachen. Unsere Studie bestätigt damit die Aussage von Untersuchungen an nicht-medizierten Patienten mit ebenso signifikant verminderter HRV (Bär et al. 2007a, 2005, Böttger et al. 2006, Mujica-Parodi et al. 2005) und nach Medikation (Bär et al. 2005).

Wir vermuten eine genetisch determinierte autonome Dysfunktion in der Schizophrenie.

Solche und andere Normabweichungen bei Angehörigen können in sogenannte *Linkage*-Analysen aufgenommen werden (s. Kapitel 1.3). Hierbei werden mit Schizophrenie belastete Familien genetisch untersucht. Bei Angehörigen, die Normabweichungen im Sinne eines Endophänotyps aufweisen, geht man davon aus, dass sie mit größerer Wahrscheinlichkeit Träger entsprechender krankmachender DNA-Segmente sind als Angehörige, die diese Normabweichung nicht zeigen. Das reduziert die Anzahl von falsch Negativen (Angehörige mit dem Schizophreniegenotyp werden nicht als solche klassifiziert). So konnte für die Normabweichungen bei langsamen Augenfolgebewegungen ein *Linkage* zu Chromosom 6p21-23 gefunden werden (Arolt et al. 1996, Matthysse et al. 2004). Diese Region wird als Kandidatengen für die Schizophrenie diskutiert. Auch der Genpolymorphismus DRD3 wird im Zusammenhang mit Augenbewegungsstörungen diskutiert (Rybakowski et al. 2001). Möglicher Genlokus für die abgeschwächte P50-Suppression könnte 15q14 sein, wo ein Gen namens CHRNA7 (*alpha 7 nicotinic cholinergic receptor*), für das Promotorvarianten in der Schizophrenie gefunden wurden, für eine Untereinheit eines nikotinergen Acetylcholinrezeptors kodiert (Leonard et al. 2002). Eine Arbeitsgruppe konnte in einer Studie an diskordanten Zwillingen zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses einen *Linkage* zu Chromosom 1q41 herstellen, Nachbarregion zum Kandidatengen DISC1 und später einen direkten *Linkage* zu einem Haplotyp des DISC1 (Gasperoni et al. 2003, Hennah et al. 2005). Auch COMT-Polymorphismen wurden bei Patienten und Angehörigen mit schlechteren präfrontal-kognitiven Leistungen in Zusammenhang gebracht (Egan et al. 2001). Ein Hinweis auf eine Metaanalyse von Faraone und Mitarbeitern erscheint hier wichtig (Faraone et al. 1995). Sie analysierten 30 Studien an nicht-schizophrenen Verwandten mit insgesamt 42 verschiedenen Dateneinheiten zu möglichen Indikatoren des Schizophreniegenotyps. Obwohl sich bei jeder der 42 Messwerte die Angehörigen signifikant von den Kontrollpersonen unterschieden, erfüllten nur sechs die Exaktheit der Kriterien, die das Durchführen von

Linkage-Analysen rechtfertigen. Diese niedrige Spezifität ist durch eine hohe Rate an falsch Positiven bedingt (Angehörige werden fälschlicherweise als Genträger klassifiziert). Exaktheit bei der Erfassung des Ausprägungsgrads des biologischen Merkmals und einheitlich definierte Schwellenwerte zur Diskrimination „normal“-„unnormal“ erhöhen hierbei die präzise Einstufung. Die statistische Aussagekraft von *Linkage*-Analysen steigt bei signifikant erhöhter Prävalenz des biologischen Merkmals unter den Angehörigen im Vergleich zur Normalbevölkerung (Faraone et al. 1995). *Linkage*-Analysen von Angehörigen mit autonomen Veränderungen sind also erst dann gerechtfertigt, wenn Messstandards und Normwerte definiert wurden, autonome Veränderungen an großen Angehörigenpopulationen repliziert werden und deutlich häufiger auftreten als in gesunden Vergleichspopulationen.

5.2.3 Bedeutung der autonomen Veränderungen im Rahmen der Früherkennung

Unsere Untersuchung lässt vermuten, dass die autonome Dysfunktion im Sinne einer vagalen Unterfunktion und sympathischen Überaktivität einen möglichen Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie darstellt. Nüchterlein und Dawson sahen in autonomen elektrodermalen Überreaktionen auf aversive Stimuli einen Vulnerabilitätsindikator (*trait marker*). Sie grenzten sie damit von Episodenindikatoren (*state marker*) ab, die nur Veränderungen während psychotischer Episoden zeigen mit normalisierten Werten davor und danach. Tonische autonome Übererregung war ihrer Ansicht nach Teil eines Intermediärstatus, der in die Prodromalphase der Schizophrenie hineinführt und der Psychose vorausgeht (Nüchterlein et al. 1992). Die von uns gefundenen kardialen autonomen Veränderungen könnten nach diesem Konzept als intermediärer Vulnerabilitätsfaktor anzusehen sein. Dies würde bedeuten, dass diese Veränderungen nicht nur in der psychotischen Episode selbst, sondern in geringerem Ausmaß auch davor und danach sowie bei Personen mit erhöhtem Risiko für die Schizophrenie auftreten. Für die Kausalitätskette der psychotischen Phase wird das größte genetische Gewicht den intermediären Faktoren zugeschrieben (Nüchterlein et al. 1992). Eine Verminderung der HRV und BRS könnte demzufolge an der Triggerung psychotischer Erlebnisinhalte beteiligt sein.

Dies hat Bedeutung in Rahmen eines möglichen Screenings von Angehörigen. Autonome Veränderungen könnten ebenso wie die zahlreichen weiteren bei Angehörigen gefundenen Normaabweichungen, die in Kapitel 1.3.1 bis 1.3.3 genauer dargestellt wurden, eine unspezifische Schizophrenieanfälligkeit repräsentieren. Bislang fehlen prospektive Untersuchungen, die eine Aussage darüber erlauben, in welchem Umfang

Normabweichungen bei gesunden Angehörigen das spätere Auftreten einer Schizophrenie voraussagen (Maier et al. 1996). Bei Hinzutreten weiterer Vulnerabilitätsfaktoren und Stressoren aus der Umwelt könnten sie zur Manifestation der schizophrenen Erkrankung beitragen und möglicherweise ein wichtiges Frühwarnzeichen sein. Umwelteinflüsse, denen eine Rolle als Risikomarker mit einem relativen Risiko von zwei bis zehn zugeschrieben wird, sind Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, intrauterine Wachstumsretardierung, Influenza-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft, Geburt im Winter, Aufwachsen in städtischer Umgebung, Immigrationshintergrund, Cannabismissbrauch, Schädel-Hirntraumata, posttraumatische Belastungsstörung und Stress bzw. *life events*. Ebenso soll ein väterliches Alter über 50 Jahre zum Zeugungszeitpunkt das Erkrankungsrisiko erhöhen (Austin 2005). Dringliches Ziel weiterer wissenschaftlicher Studien sollte die Herausarbeitung von genau den Markern sein (Endophänotypen und Umweltfaktoren), mit deren Hilfe sich eine drohende Psychoseentwicklung rechtzeitig erkennen lässt, um sie möglichst noch vor dem Prodromalstadium durch geeignete Behandlungsmaßnahmen abfangen zu können.

5.2.4 Autonome Veränderungen bei Angehörigen und Mortalität

In verschiedenen Arbeiten vermuten Bär et al. als Ursache der veränderten autonomen Regulation in der Schizophrenie vor allem eine verminderte vagale Kontrolle mit einem relativen Überwiegen des Sympathotonus. Sie bringen dies analog zu internistischen Erkrankungen mit der erhöhten kardialen Morbidität und erhöhten Mortalität schizophrener Patienten in Verbindung (Bär et al. 2007a, 2005). Der kardioprotektive Effekt vagaler Aktivität wurde in einem Versuch an Ratten durch Vagusstimulation gezeigt, in dem das Langzeitüberleben bei chronischer Herzinsuffizienz erhöht werden konnte (Li et al. 2004).

Es gibt nur wenige Untersuchungen zur Mortalität oder gar kardialen Mortalität von Kindern oder Geschwistern schizophrener Patienten.

Ein Review aller Studien zu Kindern von psychiatrisch Erkrankten der letzten 50 Jahre stellte eine weitgehende Übereinstimmung dahingehend fest, dass Kinder schizophrener Eltern, vor allem im Neugeborenen- und Säuglingsalter eine erhöhte Mortalität aufweisen (Webb et al. 2005). Keine zuverlässige Studienlage gibt es zur allgemeinen oder gar ursachenspezifischen Mortalität von exponierten Nachfahren während der Adoleszenz und des Erwachsenenalters (Webb et al. 2005). Eine dänische Nachfolgestudie konnte im frühen Erwachsenenalter (16 bis 25 Jahre) ein erhöhtes mortalitätspezifisches Risiko vor allem für unnatürliche

Todesursachen nachweisen (Webb et al. 2007, 2006), welches bei Kindern schizophrener Eltern aber nicht ausgeprägter war als bei Kindern von Eltern mit anderen psychiatrischen Erkrankungen. Die *Helsinki High Risk Study* untersuchte erstmals das Mortalitätsrisiko bei 337 Nachkommen von Müttern mit der Diagnose Schizophrenie, schizoaffektive Störung oder schizophreniforme Störung von der späten Adoleszenz bis in das mittlere Erwachsenenalter (16 bis durchschnittlich 44 Jahre) (Suvisaari et al. 2007). Die Mortalität der Nachkommen durch unnatürliche wie auch natürliche Todesursachen war mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, auch wenn all die ausgeschlossen wurden, die im Verlauf selbst eine psychiatrische Erkrankung entwickelten. Die Ursachen bleiben bisher unklar.

Das höchste Mortalitätsrisiko, nämlich ein fünffaches, besteht für den plötzlichen Kindstod (Webb et al. 2005, Bennedsen et al. 2001). Interessant ist der Aspekt, dass in verschiedenen Studien unter anderem eine verminderte HRV bei Säuglingen registriert wurde, die später an plötzlichem Kindstod verstarben (Edner et al. 2000, Schechtman et al. 1992). Es ist jedoch noch nicht klar, inwieweit die autonomen Änderungen selbst zum SIDS (*sudden infant death syndrome*) beitragen oder wiederum Resultante anderer Faktoren sind. So verändert Rauchen der Mutter beispielsweise die autonome Funktion von Neugeborenen und Säuglingen (Browne et al. 2000). Auch der Risikofaktor Bauchlage führt bei Frühgeborenen zu reduziertem RMSSD und verlängertem QT-Intervall (Ariagno et al. 2003). Inwieweit die verminderte HRV bei den Angehörigen zur fünffach erhöhten Mortalität durch SIDS beiträgt, bleibt offen.

Zukünftige Studien sollten klären, ob ein erhöhtes kardiovaskuläres und metabolisches Risiko bei Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten besteht, inwieweit dieses zur erhöhten Mortalität beiträgt und ob die von uns untersuchten autonomen Veränderungen prognostische Aussagekraft haben bezüglich kardialer Morbidität und Mortalität. Viele EKG-Variablen haben prognostischen Wert, der zum Teil unabhängig von einer fassbaren strukturellen Herzkrankheit und von kardiovaskulären Risikofaktoren ist (Möhlenkamp et al. 2007). Viele Forscher sehen in der HRV eine nützliche Methode, genetische Veränderungen des Herz-Kreislaufs-Systems phänotypisch zu erfassen (Voss et al. 2000). Sie betonen besonders bei den neueren nicht-linearen Parametern deren präzise Risikostratifizierung besonders bei kardial asymptomatischen und echokardiographisch unauffälligen Patienten (Birkhofer et al. 2007).

Ob eine veränderte HRV, BRS und QTV bei asymptomatischen Personen das Risiko für den plötzlichen Herztod, ventrikuläre Arrhythmien und die koronare Herzerkrankung erhöhen und

Ausdruck subklinischer Frühformen struktureller Herzerkrankungen mit prognostischer Relevanz sind, ist nicht nur für die Population von Angehörigen schizophrener Patienten interessant, sondern auch für die Allgemeinbevölkerung.

5.3 Limitationen der Studie

Unsere Angehörigengruppe setzte sich aus einer relativ kleinen Stichprobe von 27 Personen zusammen. Da die Angehörigen telefonisch rekrutiert wurden und der Teilnahme zustimmen oder ablehnen konnten, war eine gewisse Vorselektion unabwendbar. Einige haben abgelehnt, an unserer Untersuchung teilzunehmen. Gründe dafür waren meist geographische Hindernisse, fehlendes Interesse und mangelnde Zeit sowie abgebrochener oder geringer Kontakt zu dem an Schizophrenie erkrankten Familienmitglied. Dass unsere Untersuchung womöglich darauf abziele, auch bei ihnen eine psychiatrische Erkrankung finden zu wollen, mag auch zu ablehnendem Verhalten geführt haben. Das könnte bedeuten, dass Verwandte mit Persönlichkeitsstörungen oder psychischen Auffälligkeiten womöglich eher dazu neigen, die Teilnahme an Untersuchungen zu verweigern und könnte die Tatsache erklären, dass wir unter allen 27 Angehörigen keine Persönlichkeitsstörung im Erwachsenenalter feststellen konnten. Der genaue Studienbias ist aber kaum abschätzbar.

Der von uns verwendete SKID-II diente dem Ausschluss von Persönlichkeitsstörungen. Eine fehlende psychiatrische Hospitalisation und fehlende Medikation schließt das Prodromalstadium einer Schizophrenie nicht sicher aus. Mit einem Durchschnittsalter von 27,8 Jahren bei den untersuchten Männern und 27,3 Jahren bei den untersuchten Frauen liegen die von uns untersuchten Verwandten durchaus noch in dem Bereich des durchschnittlichen Erkrankungsbeginns von 25 bis 35 Jahren bei Frauen und nur leicht über dem von 15 bis 25 Jahren bei Männern (Olbrich et al. 2004). Obwohl wir keinerlei Anhalt für eine derzeitige Erkrankung hatten, besteht theoretisch eine Chance, dass einige der Angehörigen im Laufe ihres Lebens noch eine Schizophrenie entwickeln könnten.

Weiterhin wurden kardiale Grunderkrankungen nur anamnestisch und mittels EKG ausgeschlossen. Auch hier besteht eine theoretische Irrtumswahrscheinlichkeit, auch wenn alle Teilnehmer sehr jung gewesen sind.

Die Messung der hämodynamischen Parameter in unserer Studie war zeitlich begrenzt. Es können lediglich Aussagen über einen Zeitraum von 30 Minuten getroffen werden.

Die Untersuchung in unseren Laborräumen stellt für den Teilnehmer eine nicht alltägliche Situation dar, welche auch dazu beitragen kann, dass die Parameter des autonomen

Nervensystems auf Grund von Nervosität verändert sind. Falls Angehörige hier zu einem erhöhten Stress neigen sollten, wäre dies auch eine Fehlerquelle, die mit 24h-Messungen minimiert werden könnte.

5.4 Ausblick

Da unsere Studie erstmals kardiale autonome Parameter bei Angehörigen schizophrener Patienten untersuchte, muss unser Ergebnis von weiteren Untersuchungen an größeren Stichproben bestätigt werden. Derzeit untersucht unsere Arbeitsgruppe die Funktion des abdominalen N. vagus bei Angehörigen im Elektrogastrogramm. Eine erneute Untersuchung unseres Angehörigenkollektivs im Langzeitverlauf und andere Langzeitstudien könnten Aufschluss darüber geben, ob veränderte autonome Messwerte prognostische Aussagekraft bezüglich des kardialen und psychiatrischen Verlaufs bei Angehörigen haben.

Für fast alle der von uns untersuchten autonomen Variablen wird eine genetische Steuerung angenommen. Zukünftige Studien sollten sich zum Ziel setzen, verantwortliche Genabschnitte aufzufinden und Veränderungen dieser Gene in dem Patientenkreis nachzuweisen, der Änderungen dieser Variablen aufweist. Auch in der Schizophrenieforschung sollte das Entschlüsseln krankheitsmachender Gene weiter forciert werden. Die Kenntnis zugrundeliegender genetischer Veränderungen könnte durchaus therapierelevant sein oder als Screeningparameter im Rahmen der Früherkennung und somit frühzeitigen Therapie dienen.

Gleichzeitig sollten zukünftige Studien die Messung der HRV, QTV und BRS mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie verbinden. Mit Hilfe künstlich erzeugter Erregungszustände könnten funktionelle Veränderungen sichtbar gemacht werden (fMRT). Die Durchführung dieser hirnfunktionellen Untersuchung mag sich bei Angehörigen vermutlich einfacher gestalten als bei unmedizierten, akut schizophrenen Patienten, was auch erklärt, dass bei letzteren hierzu bislang keine Studien existieren. Dadurch könnte eruiert werden, ob tatsächlich hirnfunktionelle Abweichungen für die autonomen Änderungen verantwortlich sind.

Nicht geklärt ist die Ursache der zweifach erhöhten Mortalität bei Kindern schizophrener Eltern (Suvisaari et al. 2007). Auch über mögliche Gründe des fünffach erhöhten Risikos für den plötzlichen Kindstod gibt es nur Vermutungen (Webb et al. 2007). Ob eine erniedrigte HRV und BRS oder die erhöhte QTV hier womöglich eine wichtige Rolle spielen, sollten zukünftige Forschungen genauer analysieren.

6 Schlussfolgerungen

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt 1%, das Risiko für Geschwister und Kinder schizophrener Patienten ca. 10%. Die Vulnerabilität für die Schizophrenie ist jedoch zu 80% bis 85% vererbbar (Cardno et al. 1999). Wie bereits ausführlich dargestellt, weisen gesunde Angehörige von Patienten mit einer Schizophrenie eine Vielzahl hirnmorphologischer, hirnfunktioneller, neurologischer und neuropsychologischer Auffälligkeiten auf, die sich ebenfalls, allerdings in stärkerer Ausprägung, bei dem an Schizophrenie erkrankten Familienmitglied zeigen. Man vermutet hinter diesen Normabweichungen (Endophänotypen) die phänotypische Ausprägung einzelner, krankheitsverantwortlicher Gene als Ausdruck der Vulnerabilität.

Das Ziel unserer Studie war die Untersuchung von kardialen autonomen Veränderungen bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit einer Schizophrenie. Wir konnten als erste Arbeitsgruppe eine signifikant erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzratenvariabilität, erniedrigte Baroreflexsensitivität und erhöhte QT-Intervall-Variabilität zeigen. Wir konnten so die in der Schizophrenie beschriebene autonome Dysfunktion (Bär et al. 2007a, 2005, Böttger et al. 2006, Valkonen-Korhonen et al. 2003) auch bei deren Angehörigen nachweisen. Wir schlussfolgern, dass Änderungen der kardialen autonomen Modulation in der Schizophrenie nicht allein durch die akute Erkrankung oder Antipsychotika verursacht werden, sondern dass auch vererbte Veränderungen zugrunde liegen. Die autonome Dysfunktion kann einen möglichen Vulnerabilitätsmarker bzw. Endophänotyp darstellen.

Wenn unsere Ergebnisse an größeren Angehörigenpopulationen bestätigt werden, könnten *Linkage*-Analysen von Angehörigen mit autonomer Dysfunktion zur weiteren Entschlüsselung krankheitsverantwortlicher Gene beitragen.

Im Rahmen eines Frühinterventionsprogrammes sollte das unbedingte Ziel der weiteren wissenschaftlichen Forschung sein, neben bekannten Risikofaktoren genau die Endophänotypen zu etablieren, die es ermöglichen, eine drohende Psychosenentwicklung zu erkennen.

Da die HRV, BRS und QTV auch bei asymptomatischen Personen prognostische Aussagekraft bezüglich kardialer Erkrankungen und Mortalität haben, wird die Notwendigkeit der ursachenspezifischen Analyse der zweifach erhöhten Mortalität bei Kindern schizophrener Patienten (Suvisaari et al. 2007) offenkundig.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research* 113:139-149.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. 2001a. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 21:8-13.
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001b. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender and heart rate. *Clin Auton Res* 11:99-108.
- Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, Zeit T, Lemmer W, Bertling R, Klieser E. 1998. Cardiovascular autonomic reactivity in schizophrenics under neuroleptic treatment: A potential predictor of short-term outcome? *Neuropsychobiology* 38:19-24.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220-222.
- Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. 1995. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology* 28:7-17.
- Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. 1989. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 14:1139-1148.
- Appleby L, Thomas S, Ferrier N, Lewis G, Shaw J, Amos T. 2000. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 176:405-406.
- Arajärvi R, Suvisaari J, Partonen T, Lonnqvist J. 2006. Psychotic symptoms among 'healthy' siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 81:37-38.
- Ariagno RL, Mirmiran M, Adams MM, Saporito AG, Dubin AM, Baldwin RB. 2003. Effect of position on sleep, heart rate variability, and QT interval in preterm infants at 1 and 3 months' corrected age. *Pediatrics* 111:622-625.
- Arnold SE. 2000. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 911:275-292.
- Arolt V, Lencer R, Nolte A, Müller-Myhsok B, Purmann S, Schürman M, Leutelt J, Pinnow M, Schwinger E. 1996. Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet* 67:564-579.
- Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD. 1998. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:899-908.
- Austin J. 2005. Schizophrenia: an update and review. *J Genet Couns* 14:329-340.
- Bär KJ, Böttger MK, Berger S, Baier V, Sauer H, Yeragani VK, Voss A. 2007a. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* 102:1051-1056.
- Bär KJ, Böttger MK, Böttger S, Groteluschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006a. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 85:66-74.

- Bär KJ, Böttger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007b. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 118:2009-2015.
- Bär KJ, Böttger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW, Yeragani VK, Chokka P, Voss A. 2008a. The interaction of central autonomic function and peripheral cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia [im Druck].
- Bär KJ, Böttger MK, Voss A. 2006b. Differences between heart rate and blood pressure variability in schizophrenia. *Biomed Tech (Berl)* 51:237-239.
- Bär KJ, Koschke M, Böttger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H, Voss A, Yeragani VK. 2007c. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res* 95:115-123.
- Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 39:519-527.
- Bär KJ, Wernich K, Böttger S, Cordes J, Böttger MK, Löffler S, Kornischka J, Agelink MW. 2008b. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Research* 157:255-257.
- Baumert M. 2004a. Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft [Dissertation]. Ilmenau: Technische Universität.
- Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2004b. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf Med* 43:202-206.
- Benkert O, Hippus H. 2005. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Fünfte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. 2001. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58:674-679.
- Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. 1997. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96:1557-1565.
- Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. 1985. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 3 Suppl 3:79-81.
- Bianchi AM, Mainardi LT, Meloni C, Chierchia S, Cerutti S. 1997. Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* 16:64-73.
- Bilchick K, Viitasalo M, Oikarinen L, Fetis B, Tomaselli G, Swan H, Laitinen PJ, Vaananen H, Kontula K, Berger RD. 2004. Temporal repolarization lability differences among genotyped patients with the long QT syndrome. *American Journal of Cardiology* 94:1312-1316.
- Birkhofer A, Alger P, Schmid G, Forstl H. 2007. The cardiovascular risk of schizophrenic patients. *Neuropsychiatr* 21:261-266.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. Herz und Hirn - Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73:192-205.
- Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, Bacon SL, Hayano J, Coleman RE, Hinderliter A. 2005. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 293:1626-1634.
- Böttger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ. 2006b. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 117:2715-2722.

- Bonnemeier H. 2007. Clinical significance of dynamic QT-interval-analyses. *Herzschr Elektrophys* 18:30-38.
- Bonnemeier H, Wiegand UKH, Braasch W, Brandes A, Richardt G, Potratz J. 2003. Circadian profile of QT interval and QT interval variability in 172 healthy volunteers. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 26:377-382.
- Bora E, Veznedaroglu B. 2007. Temperament and character dimensions of the relatives of schizophrenia patients and controls: the relationship between schizotypal features and personality. *Eur Psychiatry* 22:27-31.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. 2000. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177:212-217.
- Browne CA, Colditz PB, Dunster KR. 2000. Infant autonomic function is altered by maternal smoking during pregnancy. *Early Human Development* 59:209-218.
- Brownley KA, Hurwitz BE, Schneiderman N. 2000. Cardiovascular Psychophysiology. In: Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG, Hrsg. *Handbook of Psychophysiology*. Zweite Aufl. Cambridge: Cambridge University Press. S. 200-264.
- Brunelin J, d'Amato T, van Os J, Cochet A, Suaud-Chagny MF, Saoud M. 2008. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophr Res* 100:206-211.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. 2000. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex* 10:1078-1092.
- Cannon TD, Mednick SA, Parnas J. 1990. Antecedents of Predominantly Negative-Symptom and Predominantly Positive-Symptom Schizophrenia in A High-Risk Population. *Archives of General Psychiatry* 47:622-632.
- Cannon TD, Thompson PM, van Erp TGM, Toga AW, Poutanen VP, Huttunen M, Lonnqvist J, Standerskjold-Nordenstam CG, Narr KL, Khaledy M, Zoumalan CI, Dail R, Kaprio J. 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:3228-3233.
- Cantor-Graae E, Mcneil TF, Rickler KC, Sjostrom K, Rawlings R, Higgins ES, Hyde TM. 1994. Are Neurological Abnormalities in Well Discordant Monozygotic Co-Twins of Schizophrenic Subjects the Result of Perinatal Trauma. *American Journal of Psychiatry* 151:1194-1199.
- Cardno AG, Gottesman II. 2000. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 97:12-17.
- Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56:162-168.
- Chapleau MW. 2003. Determinants of baroreflex sensitivity in health and disease: from correlates to causality. *Clin Auton Res* 13:310-313.
- Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. 2007. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *International Journal of Cardiology* 120:289-296.
- Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC. 2006. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clinical Endocrinology* 64:611-616.
- Chen JL, Tseng YJ, Chiu HW, Hsiao TC, Chu WC. 2007. Nonlinear analysis of heart rate dynamics in hyperthyroidism. *Physiological Measurement* 28:427-437.

- Chute D, Grove C, Rajasekhara B, Smialek JE. 1999. Schizophrenia and sudden death - A medical examiner case study. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 20:131-135.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. 1998. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry* 155:1691-1694.
- Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. 2001. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 179:167-171.
- Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. 1999. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychother Psychosom* 68:59-66.
- Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. 2006. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 27:2387-2393
- Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose SM, Jones JK. 2004. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 65:715-720.
- Dalageorgou C, Ge D, Carter ND, Spector TD, Snieder H, Jamshidi Y. 2008. Heritability of QT interval: How much is explained by genes for resting heart rate? *Heritability of QT interval: How much is explained by genes for resting heart rate? J Cardiovasc Electrophysiol* 19:386-391.
- Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, Tagawa T. 2002. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29:261-268.
- Dawson ME, Nüchterlein KH, Schell AM, Gitlin M, Ventura J. 1994. Autonomic Abnormalities in Schizophrenia - State Or Trait Indicators. *Archives of General Psychiatry* 51:813-824.
- Dawson ME, Schell AM. 2002. What does electrodermal activity tell us about prognosis in the schizophrenia spectrum? *Schizophr Res* 54:87-93.
- Dawson ME, Schell AM, Filion DL. 2000. The electrodermal system. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, editors. *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid: Cambridge University Press.
- de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. 1999. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20:278-284.
- Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. 2000. Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:644-647.
- Edner A, Katz-Salamon M, Lagercrantz H, Ericson M, Milerad J. 2000. Heart rate variability in infants with apparent life-threatening events. *Acta Paediatrica* 89:1326-1329.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917-6922.
- Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, Camm J. 1998. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *European Heart Journal* 19:1391-1400.
- Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. 2004. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 192:19-27.
- Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, Roberts SA, Bassett AS, Squireswheeler E, Cornblatt BA, Endicott J, Pape S, Gottesman II. 1997. The New York High-Risk Project - Prevalence and comorbidity of Axis I

- disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Archives of General Psychiatry* 54:1096-1102.
- Erlenmeyer-Kimling L, Friedman D, Cornblatt B, Jacobsen R. 1985. Electrodermal Recovery Data on Children of Schizophrenic Parents. *Psychiatry Research* 14:149-161.
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 28:82-89.
- Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. 1991. 24 Hour Heart-Rate-Variability - Effects of Posture, Sleep, and Time of Day in Healthy Controls and Comparison with Bedside Tests of Autonomic Function in Diabetic-Patients. *British Heart Journal* 65:239-244.
- Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. 1984. New Method for Assessing Cardiac Parasympathetic Activity Using 24 Hour Electrocardiograms. *British Heart Journal* 52:396-402.
- Fahrenberg J, Hampel R, Selg H. 2001. FPI-R. Das Freiburger Persönlichkeitsinventar. Manual. Siebte überarbeitete und neu normierte Auflage. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Faraone SV, Kremen WS, Lyons MJ, Pepple JR, Seidman LJ, Tsuang MT. 1995. Diagnostic Accuracy and Linkage Analysis - How Useful Are Schizophrenia Spectrum Phenotypes. *American Journal of Psychiatry* 152:1286-1290.
- Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. 2008. Parental history of Type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Research* 98:302-306.
- Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. 1999. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Research* 86:113-129.
- Fortin J, Habenbacher W, Gruellenberger R, Wach P, Skrabal F. 1998. Real-time monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectral analysis of the biosignals. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 20: 360-363
- Fortin J, Marte W, Gruellenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F. 2006. Continuous Non-Invasive Blood Pressure Monitoring Using Concentrically Interlocking Control Loops. *Comput Biol Med* 36:941-957.
- Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS. 2004. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *American Journal of Psychiatry* 161:154-156.
- Gasparoni TL, Ekelund J, Huttunen M, Palmer CG, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist J, Kaprio J, Peltonen L, Cannon TD. 2003. Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116:8-16
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. 2005. Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping* 25:60-69.
- Glantz LA, Lewis DA. 1997. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia - Regional and diagnostic specificity. *Archives of General Psychiatry* 54:943-952.
- Glantz LA, Lewis DA. 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57:65-73.
- Glassman AH, Bigger JT, Jr. 2001. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 158:1774-1782.

- Glatt SJ, Stone WS, Faraone SV, Seidman LJ, Tsuang MT. 2006. Psychopathology, personality traits and social development of young first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 189:337-345.
- Gottesman II. 1993. Schizophrenie: Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Gottesman II, Gould TD. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-645.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Delbo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M, Mancina G. 1995. Sympathetic Activation and Loss of Reflex Sympathetic Control in Mild Congestive Heart Failure. *Circulation* 92:3206-3211.
- Häfner H. 2000. Ist alles nur die Krankheit? Neuere Ergebnisse aus der Schizophrenieforschung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, Andrews ML, Moss AJ. 2004. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 44:1481-1487.
- Harada T, Abe J, Shiotani M, Hamada Y, Horii I. 2005. Effect of autonomic nervous function on QT interval in dogs. *J Toxicol Sci* 30:229-237.
- Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia - A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122:593-624.
- Harrison PJ, Owen MJ. 2003. Genes for schizophrenia - Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361:417-419.
- Hennah W, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Partonen T, Cannon TD, Lonnqvist J, Peltonen L. 2005. A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 10:1097-1103.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150:1115-1121.
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. 2002. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 325:1070-1072.
- Hollister JM, Mednick SA, Brennan P, Cannon TD. 1994. Impaired Autonomic Nervous-System Habituation in Those at Genetic Risk for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51:552-558.
- Holzman PS. 2000. Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31:350-356.
- Hong Y, Rautaharju PM, Hopkins PN, Arnett DK, Djousse L, Pankow JS, Sholinsky P, Rao DC, Province MA. 2001. Familial aggregation of QT-interval variability in a general population: results from the NHLBI Family Heart Study. *Clinical Genetics* 59:171-177.
- Iacono WG, Ficken JW, Beiser M. 1999. Electrodermal activation in first-episode psychotic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry Res* 88:25-39.
- Ichikawa J, Meltzer HY. 1999. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249:90-98.
- Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. 1998. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry* 155:84-89.

- Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. 2008. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol* 119:1071-1081.
- Kamath MV, Fallen EL. 1993. Power Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability - A Noninvasive Signature of Cardiac Autonomic Function. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 21:245-311.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. 1987. Heart-Rate and Cardiovascular Mortality - the Framingham-Study. *American Heart Journal* 113:1489-1494.
- Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanady M, Casadei B, Rudas L. 2001. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension* 37:911-916.
- Kendler KS, Gardner CO. 1997. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: A comparison of three independent studies. *Psychological Medicine* 27:411-419.
- Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, DeBellis M. 2002a. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 58:173-183.
- Keshavan MS, Diwadkar VA, Spencer SM, Harenski KA, Luna B, Sweeney JA. 2002b. A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26:1143-1149.
- Kim JH, Yi SH, Yoo CS, Yang SA, Yoon SC, Lee KY, Ahn YM, Kang UG, Kim YS. 2004. Heart rate dynamics and their relationship to psychotic symptom severity in clozapine-treated schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:371-378.
- Kinney DK, Yurgeluntodd DA, Woods BT. 1991. Hard Neurologic Signs and Psychopathology in Relatives of Schizophrenic Patients. *Psychiatry Research* 39:45-53.
- Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL. 1991. Stability Over Time of Variables Measuring Heart-Rate-Variability in Normal Subjects. *American Journal of Cardiology* 68:626-630.
- Klingelhöfer J, Rentrop M. Hrsg. 2003. *Klinikleitfaden Neurologie und Psychiatrie*. Dritte Aufl. München, Jena: Urban und Fischer Verlag.
- Klosterkötter J. 1996. Das Vulnerabilitätskonzept in der Schizophrenie. In: Möller HJ, Deister A, Hrsg. *Vulnerabilität für affektive und schizophrene Erkrankungen*. Wien, New York: Springer-Verlag. S. 11-23.
- Kravariti E, Touloupoulou T, Mapua-Filbey F, Schulze K, Walshe M, Sham P, Murray RM, McDonald C. 2006. Intellectual asymmetry and genetic liability in first-degree relatives of probands with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 188:186-187.
- Kreutz R, Struk B, Stock P, Hubner N, Ganten D, Lindpaintner K. 1997. Evidence for primary genetic determination of heart rate regulation - Chromosomal mapping of a genetic locus in the rat. *Circulation* 96:1078-1081.
- Kupper NH, Willemsen G, van den BM, de Boer D, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ. 2004. Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation* 110:2792-2796.
- La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Camm J, Schwartz PJ. 2001. Baroreflex Sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103:2072-2077.
- La Rovere MT. 2000. Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol* 89 Suppl 3:44-50.
- La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351:478-484.

- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. 2003. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 107:565-570.
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Thayer JF. 2001. Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition* 47:97-100.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:9235-9240.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJK, Owens DGC, Johnstone EC. 1999. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353:30-33.
- Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJK, Owens DGC, Johnstone EC. 2001. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49:811-823.
- Lempel A, Ziv A. 1977. Universal Algorithm for Sequential Data-Compression. *IEEE Trans Inf Th* 20:337-343.
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R. 2002. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:1085-1096.
- Levy MN. 1971. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in Heart. *Circulation Research* 29:437-445.
- Li M, Vitnyi P. 1997. An introduction to Kolmogorov complexity and its applications. Springer Verlag.
- Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. 2004. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 109:120-124.
- Maier W, Franke P, Mingos J, Lichtermann D, Heun R. 1996. Vulnerabilität für Schizophrenie: Entwicklung einer Modellvorstellung anhand von Familienstudien. In: Möller HJ, Deister A, Hrsg. *Vulnerabilität für affektive und schizophrene Erkrankungen*. Wien, New York: Springer-Verlag. S. 77-88.
- Maier W, Mingos J, Lichtermann D, Heun R, Franke P. 1994. Personality Variations in Healthy Relatives of Schizophrenics. *Schizophrenia Research* 12:81-88.
- Malaspina D, Bruder G, Dalack GW, Storer S, Van Kammen M, Amador X, Glassman A, Gorman J. 1997. Diminished cardiac vagal tone in schizophrenia: associations to brain laterality and age of onset. *Biol Psychiatry* 41:612-617.
- Malberg H, Wessel N, Schirdewan A, Osterziel KJ, Voss A. 1999. [Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol* 88:331-337.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84:482-492.
- Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, Myklebust J, James R, Marks J, Blangero J, Kissebah AH. 2004. Major Quantitative Trait Locus for Resting Heart Rate maps to a Region on Chromosome 4. *Hypertension* 43:1146-1151.
- Matthysse S, Holzman PS, Gusella JF, Levy DL, Harte CB, Jorgensen A, Moller L, Parnas J. 2004. Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 128:30-36.

- McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM. 2004. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Archives of General Psychiatry* 61:974-984.
- McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. 2000. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:203-212.
- Mednick SA, Schulsinger F. 1968. Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. In: Rosenthal D, Kety SS, Hrsg. *The transmission of schizophrenia*. New York: Pergamon Press. S. 267-291.
- Min KB, Min JY, Paek D, Cho SI. 2008. The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *Pacing Clin Electrophysiol* 31:584-591.
- Möhlenkamp S, Wieneke H, Sack S, Erbel R. 2007. Risk stratification of asymptomatic subjects using resting ECG and stress ECG. *Herz* 32:362-370.
- Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. 1991. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res* 1:233-237.
- Möller HJ. Hrsg. 2006. *Therapie psychischer Erkrankungen*. Stuttgart, New York: Georg-Thieme Verlag.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. 2001. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg-Thieme Verlag (Duale Reihe).
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. 1994. Power Spectrum Analysis of Heart-Rate-Variability to Assess the Changes in Sympathovagal Balance During Graded Orthostatic Tilt. *Circulation* 90:1826-1831.
- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. 2005. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 51:10-15.
- Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. 1989. Family History of Type-2 Diabetes in Schizophrenic-Patients. *Lancet* 1:495.
- Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P. 2007. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Sechste Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Ni YG, Gold SJ, Iredale PA, Terwilliger RZ, Duman RS, Nestler EJ. 1999. Region-specific regulation of RGS4 (regulator of G-protein-signaling protein type 4) in brain by stress and glucocorticoids: In vivo and in vitro studies. *Journal of Neuroscience* 19:3674-3680.
- Nielsen BM, Mehlsen J, Behnke K. 1988. Altered balance in the autonomic nervous system in schizophrenic patients. *Clin Physiol* 8:193-199.
- Nordström AL, Farde L, Eriksson L, Halldin C. 1995. No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [¹¹C]N-methylspiperone. *Psychiatry Res* 61:67-83.
- Nüchterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J. 1992. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders - Longitudinal-Studies of Vulnerability and Stress. *Schizophrenia Bulletin* 18:387-425.
- Okada T, Toichi M, Sakihama M. 2003. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 23:441-447.

- Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R. 2004. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M, Hrsg. Psychische Erkrankungen. Zweite Aufl. München, Jena: Urban und Fischer Verlag. S. 453-541.
- Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. 1995. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 73:517-522.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. 2004. The molecular genetics of schizophrenia: findings promise new insights. *Molecular Psychiatry* 9:14-27.
- Pagani M, Lucini D. 2001. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 90:76-82.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361:281-288.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. 2000. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 18(1):7-19.
- Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. 1995. Spontaneous Cardiac Baroreflex in Humans - Comparison with Drug-Induced Responses. *Hypertension* 25:1058-1068.
- Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. 1992. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation* 85:497-503.
- Penaz J, Voigt A, Teichmann W. 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med* 31:1030-1033.
- Piccirillo G, Cacciafesta M, Lionetti M, Nocco M, Di G, V, Moise A, Naso C, Marigliano V. 2001. Influence of age, the autonomic nervous system and anxiety on QT-interval variability. *Clin Sci (Lond)* 101:429-438.
- Piccirillo G, Germano G, Quaglione R, Nocco M, Lintas F, Lionetti M, Moise A, Ragazzo M, Marigliano V, Cacciafesta M. 2002. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Clinical Science* 102:363-371.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, . 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248:H151-H153.
- Pulver AE. 2000. Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biological Psychiatry* 47:221-230.
- Ragland JD, Gur RC, Valdez JN, Loughhead J, Elliott M, Kohler C, Kanes S, Siegel SJ, Moelter ST, Gur RE. 2005. Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *American Journal of Psychiatry* 162:1840-1848
- Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. 1998. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex - A postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Archives of General Psychiatry* 55:215-224.
- Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, Pei D, Hsiung CA, Chiang FT, Chen YD, Pratt R, Olshen RA, Curb D, Cox DR, Botstein D, Risch N. 2002. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 70:935-942
- Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. 1993. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118:436-447.
- Rechlin T. 1995. Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt* 66:678-685.

- Rechlin T, Claus D, Weis M. 1994. Heart rate variability in schizophrenic patients and changes of autonomic heart rate parameters during treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 35:888-892.
- Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. 2000. Heart rate and mortality. *Journal of Internal Medicine* 247:231-239.
- Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, Murray RM. 1982. Cerebral Ventricular Size in Twins Discordant for Schizophrenia. *Lancet* 1:540-541.
- Reyes Del Paso GA, Gonzalez I, Hernandez JA. 2004. Baroreceptor sensitivity and effectiveness varies differentially as a function of cognitive-attentional demands. *Biol Psychol* 67:385-395.
- Reyes Del Paso GA, Langewitz W, Robles H, Perez N. 1996. A between-subjects comparison of respiratory sinus arrhythmia and baroreceptor cardiac reflex sensitivity as non-invasive measures of tonic parasympathetic cardiac control. *Int J Psychophysiol* 22:163-171.
- Rimoldi O, Furlan R, Pagani MR, Piazza S, Guazzi M, Pagani M, Malliani A. 1992. Analysis of neural mechanisms accompanying different intensities of dynamic exercise. *Chest* 101:226-230.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. 2005. The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice - The emerging field of behavioral cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 45:637-651.
- Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, Palmer S, Browne C, Wallace C. 1998. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 172:331-336.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. 2001. Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Molecular Psychiatry* 6:718-724.
- Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. 2008. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - A randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res*.
- Schechtman VL, Raetz SL, Harper RK, Garfinkel A, Wilson AJ, Southall DP, Harper RM. 1992. Dynamic analysis of cardiac R-R intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 31:606-612
- Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2005. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. 1991. Qt Interval Prolongation Predicts Cardiovascular Mortality in An Apparently Healthy Population. *Circulation* 84:1516-1523.
- Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. 1973. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 32:215-220.
- Seidman LJ, Thermenos HW, Poldrack RA, Peace NK, Koch JK, Faraone SV, Tsuang MT. 2006. Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: An fMRI study of working memory. *Schizophrenia Research* 85:58-72.
- Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R. 1998. Brain changes in schizophrenia - Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia - The Maudsley Family Study 5. *British Journal of Psychiatry* 173:132-138.
- Siever LJ, Davis KL. 2004. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 161:398-413.
- Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. 2001. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *International Journal of Cardiology* 81:169-174.

- Skrabal F. 2003. Autonomes Nervensystem und Barorezeptorenreflex als kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Journal für Hypertonie Sonderheft* 1:4-7.
- Snitz BE, McDonald AW, Carter CS. 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 32:179-194.
- Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. 2007. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine* 24:481-485.
- Srinivasan K, Ashok MV, Vaz M, Yeragani VK. 2002. Decreased chaos of heart rate time series in children of patients with panic disorder. *Depression and Anxiety* 15:159-167.
- Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, Chaves PM, Gottdiener JS, Heckbert SR, Kronmal RA. 2007. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. *Diabetic Medicine* 24:855-863.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322:789-794
- Sullivan PF. 2005. The genetics of schizophrenia. *Plos Medicine* 2:614-618.
- Suvisaari J, Hakkinen L, Haukka J, Lonnqvist J. 2007. Mortality in offspring of mothers with psychotic disorder. *Psychol Med* 1-8.
- Tank J, Jordan J, Diedrich A, Stoffels M, Franke G, Faulhaber HD, Luft FC, Busjahn A. 2001. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension* 37:907-910.
- Task Force. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93:1043-1065.
- Thakore JH. 2004. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 184:S76-S79.
- Thompson JL, Watson JR, Steinhauer SR, Goldstein G, Pogue-Geile MF. 2005. Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophr Bull* 31:85-96.
- Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T, Inakuma T, Sengoku A, Miyoshi K. 1999. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 31:147-154.
- Trepel M. 1999. Vegetatives Nervensystem. In: Trepel M, Hrsg. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Zweite Aufl. München, Jena: Urban und Fischer Verlag. S. 261-280.
- Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Blin J, Feline A, Martinot JL. 1998. No serotonin 5-HT_{2A} receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophrenia Research* 31:13-17.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. 1996. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events - The Framingham Heart Study. *Circulation* 94:2850-2855.
- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. 1994. Reduced Heart-Rate-Variability and Mortality Risk in An Elderly Cohort - the Framingham Heart-Study. *Circulation* 90:878-883.
- Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. 2003. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 40:716-726.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553-1579.

- Volz HP, Mackert A, Diefenbacher A, Friedrich A, Gaebel W, Muller H, Stock G, Moller HJ. 1994. Orthostatic challenge during neuroleptic test dose: a possible predictor of short-term outcome. *Neuropsychobiology* 30:94-100.
- Voss, A, Wessel, N, Baier, V, Osterziel, K. J., Kurths, J., Dietz, R., and Schirdewan, A. Symbolic Dynamics - a Powerful Tool in Non-Invasive Biomedical Processing. 2000. Online symposium for electronics engineers. Internet Communication
- Voss A, Baier V, Schulz S, Bar K. 2006. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 8:441-452.
- Voss A, Busjahn A, Wessel N, Schurath R, Faulhaber HD, Luft FC, Dietz R. 1996. Familial and genetic influences on heart rate variability. *Journal of Electrocardiology* 29:154-160.
- Watson AMD, Hood SG, Ramchandra R, McAllen RM, May CN. 2007. Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293:H798-H804.
- Webb R, Abel K, Pickles A, Appleby L. 2005. Mortality in offspring of parents with psychotic disorders: A critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 162:1045-1056.
- Webb RT, Abel KM, Pickles AR, Appleby L, King-Hele SA, Mortensen PB. 2006. Mortality risk among offspring of psychiatric inpatients: A population-based follow-up to early adulthood. *American Journal of Psychiatry* 163:2170-2177.
- Webb RT, Pickles AR, Appleby L, Mortensen PB, Abel KM. 2007. Death by unnatural causes during childhood and early adulthood in offspring of psychiatric inpatients. *Archives of General Psychiatry* 64:345-352.
- Weiss EM, Siedentopf C, Golaszewski S, Mottaghy FM, Hofer A, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW. 2007. Brain activation patterns during a selective attention test - a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 154:31-40.
- Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. 2001. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *European Heart Journal* 22:165-173.
- Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E. 2004. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:480-489.
- Winterer G, Egan MF, Raedler T, Sanchez C, Jones DW, Coppola R, Weinberger DR. 2003. P300 and genetic risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60:1158-1167.
- Wittchen HU, Zaudig M., Fydrich T. 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:16-25.
- Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Gogus A. 2002. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res* 58:241-246.
- Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Kay J, Igel G. 2000. Effect of posture and isoproterenol on beat-to-beat heart rate and QT variability. *Neuropsychobiology* 41:113-123.
- Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. 1997. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 35:35-42.

- Zahn TP, Jacobsen LK, Gordon CT, McKenna K, Frazier JA, Rapoport JL. 1997. Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54:904-912.
- Zahn TP, Pickar D. 1993. Autonomic effects of clozapine in schizophrenia: comparison with placebo and fluphenazine. *Biol Psychiatry* 34:3-12.
- Zahn TP, Frith CD, Steinhauer SR. 1991. Autonomic Functioning in Schizophrenia: Electrodermal activity, Heart Rate, Pupillography. In: Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J, Hrsg. *Handbook of Schizophrenia. Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*. Amsterdam: Elsevier. S. 185-224.

8 Anhang

Erhebungsmaterialien

Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV, Achse-II: Persönlichkeitsstörungen (SKID-II)

- Fragebogen - (zur Auswertung siehe Kapitel 3.5.1 und Wittchen et al. 1996)

1. Vermeiden Sie berufliche Aufgaben oder Aufträge, bei denen sie viel mit Menschen zu tun haben?
2. Meiden Sie Kontakt mit anderen Menschen, es sei denn, Sie sind sicher, dass diese Sie wirklich mögen?
3. Fällt es Ihnen schwer, anderen Menschen gegenüber offen zu sein, selbst wenn diese Ihnen nahe stehen?
4. Wenn Sie mit anderen Menschen zu tun haben, befürchten Sie dann oft, von ihnen kritisiert oder abgelehnt zu werden?
5. Sind sie gewöhnlich zurückhaltend und schweigsam, wenn Sie neue Leute kennen lernen?
6. Glauben Sie, dass Sie nicht so klug, so geschickt oder so attraktiv sind wie die meisten anderen Menschen?
7. Haben Sie Angst davor, neue Dinge auszuprobieren?
8. Benötigen Sie häufig Ratschläge oder Bestätigung von anderen, bevor Sie alltägliche Entscheidungen treffen können, also z.B. was Sie anziehen oder in einem Restaurant bestellen sollen?
9. Sind Sie bei der Organisation wichtiger Lebensbereiche, wie z.B. finanziellen Angelegenheiten, Kindererziehung oder der Planung des Alltags, von anderen Personen abhängig?
10. Fällt es Ihnen schwer, anderen zu widersprechen, selbst wenn Sie denken, dass diese im Unrecht sind?
11. Fällt es Ihnen schwer, Aufgaben zu beginnen oder daran zu arbeiten, wenn Ihnen niemand dabei hilft?
12. Übernehmen Sie oft freiwillig unerfreuliche Aufgaben?
13. Fühlen Sie sich im allgemeinen unwohl, wenn Sie allein sind?
14. Wenn eine enge Beziehung endet, brauchen Sie dann schnell einen anderen Partner, auf den Sie sich verlassen können?
15. Denken Sie oft darüber nach, allein gelassen zu werden und niemanden zu haben, der sich um Sie kümmert?
16. Sind Sie jemand, der viel Wert auf Details, Ordnung und Organisation legt oder machen Sie gerne Listen und Zeitpläne?
17. Haben Sie Schwierigkeiten, Arbeiten zu Ende zu bringen, weil Sie viel Zeit darauf verwenden, alles genau und richtig zu machen?

18. Glauben Sie selbst oder haben andere Ihnen schon gesagt, dass Sie mit Ihrer Arbeit (mit der Schule) oft so beschäftigt sind, dass keine Zeit mehr für Freunde oder Vergnügungen bleibt?
19. Haben Sie sehr hohe moralische Ansprüche?
20. Fällt es Ihnen schwer, Dinge wegzuerwerfen, weil Sie denken, sie vielleicht irgendwann wieder gebrauchen zu können?
21. Fällt es Ihnen schwer, sich von anderen helfen zu lassen, wenn diese die Angelegenheit nicht genau nach Ihren Vorstellungen erledigen?
22. Fällt es Ihnen schwer, Geld für sich oder andere Personen auszugeben, auch wenn Sie genügend haben?
23. Sind Sie sich oft so sicher, recht zu haben, dass Ihnen ganz gleich ist, was andere Leute sagen?
24. Hat man Ihnen schon einmal gesagt, Sie seien eigensinnig und stur?
25. Wenn jemand Sie um etwas bittet, das Sie eigentlich nicht tun wollen, sagen Sie dann zunächst zwar „ja“, arbeiten dann aber sehr langsam oder nachlässig?
26. Neigen Sie oft dazu, etwas, was Sie nicht tun wollen, einfach zu „vergessen“?
27. Haben Sie häufig den Eindruck, dass andere Sie nicht verstehen oder Ihre Leistungen nicht ausreichend schätzen?
28. Sind Sie oft schlechter Laune und geraten dann leicht ins Streiten?
29. Haben Sie oft das Gefühl, dass die meisten Ihrer Vorgesetzten, Lehrer, Dozenten oder andere Leute in höheren Positionen eigentlich unfähig sind?
30. Erleben Sie es häufig als ungerecht, dass andere Menschen mehr besitzen als Sie?
31. Beschweren Sie sich häufig darüber, dass Ihnen ausschließlich nur Schlechtes passiert?
32. Passiert es Ihnen oft, dass Sie erst jemanden vor den Kopf stoßen und dann alles tun, was der andere will, um es wiedergutzumachen?
33. Fühlen Sie sich in der Regel unglücklich und ohne Lebensfreude?
34. Halten Sie sich im Grunde für minderwertig und haben Sie von sich selbst eine schlechte Meinung?
35. Machen Sie sich oft selbst schlecht?
36. Sind Sie jemand, der sich ständig Sorgen macht?
37. Verurteilen Sie andere häufig und haben schnell etwas an Ihnen auszusetzen?
38. Denken Sie, dass die meisten Menschen im Prinzip schlecht sind?
39. Befürchten Sie fast immer das Schlimmste?
40. Haben Sie oft Schuldgefühle, weil Sie etwas getan oder etwas unterlassen haben?
41. Müssen Sie ständig auf der Hut sein, um zu verhindern, dass andere Sie ausnutzen oder verletzen?
42. Zweifeln Sie oft daran, ob sie ihren Freunden oder Arbeitskollegen trauen können?
43. Glauben Sie, dass es besser ist, andere nicht zu viel über Sie wissen zu lassen?
44. Entdecken Sie häufig eine verborgene Bedeutung hinter dem, was andere sagen oder tun?
45. Sind Sie sehr nachtragend, d.h. dauert es lange, bis Sie jemandem verzeihen, der Sie beleidigt oder gekränkt hat?
46. Gibt es viele Leute, denen Sie nicht verzeihen können, auch wenn das, was diese gesagt oder getan haben, schon lange zurückliegt?
47. Werden Sie schnell wütend oder reagieren aggressiv, wenn Sie kritisiert oder beleidigt werden?
48. Haben Sie schon öfter den Verdacht gehabt, Ihr Ehegatte oder Partner sei Ihnen untreu?

49. Wenn Sie in der Öffentlichkeit Leute sehen, die sich miteinander unterhalten, denken Sie dann häufig, dass man über Sie redet?
50. Haben Sie oft das Gefühl, dass Dinge, die augenscheinlich nichts miteinander zu tun haben, Ihnen eine besondere Botschaft vermitteln sollen?
51. Entdecken Sie häufig verborgene Botschaften hinter scheinbar zufälligen Ereignissen?
52. Hatten Sie jemals den Eindruck, dass Sie Dinge geschehen lassen können, einfach, indem Sie es sich wünschen oder daran denken?
53. Haben Sie Erfahrungen mit übernatürlichen Dingen?
54. Glauben Sie, einen „sechsten Sinn“ zu haben, so dass Sie -im Gegensatz zu anderen- Dinge im Voraus wissen und vorhersagen können?
55. Haben Sie schon öfter Gegenstände oder Schatten gesehen und gedacht, es seien in Wirklichkeit Menschen und Tiere, oder haben Sie Geräusche für menschliche Stimmen gehalten?
56. Haben Sie manchmal das Gefühl, dass eine unsichtbare Person oder Kraft Sie umgibt, obwohl Sie niemanden sehen konnten?
57. Sehen Sie oft die Aura oder Energiefelder von anderen Menschen?
58. Gibt es außerhalb Ihrer Familie nur sehr wenige Menschen, zu denen Sie eine wirklich enge Beziehung haben?
59. Sind Sie oft nervös und ängstlich, wenn Sie mit anderen Menschen zusammen sind?
60. Könnten Sie ohne enge Beziehungen, wie man sie zum Beispiel in einer Familie oder mit Freunden hat, auskommen?
61. Würden Sie die meisten Dinge lieber allein als mit anderen zusammen machen?
62. Könnten Sie ohne sexuelle Beziehungen zufrieden sein?
63. Gibt es nur ganz wenige Dinge im Leben, die Ihnen wirklich Freude bereiten?
64. Ist es Ihnen gleichgültig, was andere über Sie denken?
65. Haben Sie das Gefühl, dass es nichts gibt, was Sie sehr glücklich oder sehr traurig machen kann?
66. Stehen Sie gern im Mittelpunkt?
67. Flirten Sie oft?
68. Kleiden Sie sich gern sexy, auch wenn Sie zum Beispiel nur zur Arbeit gehen oder Besorgungen machen?
69. Versuchen Sie, durch Ihre äußere Erscheinung, wie zum Beispiel Kleidung, die Aufmerksamkeit anderer auf sich zu ziehen?
70. Sehen Sie sich gern als schillernde Persönlichkeit?
71. Sind Sie oft unsicher in Ihren Meinungen und Ansichten und übernehmen daher die Meinung anderer?
72. Bekommen Sie zu fast allen Menschen, die Sie treffen, schnell engen Kontakt?
73. Haben Sie das Gefühl, dass die meisten Menschen Ihre besonderen Fähigkeiten gar nicht richtig schätzen?
74. Wurde Ihnen schon einmal gesagt, Sie hätten eine zu hohe Meinung von sich selbst?
75. Denken Sie oft an die Macht, den Ruhm oder die Anerkennung, die Sie eines Tages haben werden?
76. Denken Sie oft an die ideale Liebe, die Sie eines Tages finden werden?

77. Wenn Sie eine Beschwerde haben, bestehen Sie fast immer darauf, den höchsten Vorgesetzten zu sprechen?
78. Glauben Sie, dass es sich nur lohnt, Zeit mit Menschen zu verbringen, die etwas Besonderes oder besonders wichtig sind?
79. Ist es Ihnen sehr wichtig, dass andere Sie beachten oder Sie in irgendeiner Weise bewundern?
80. Glauben Sie, dass Sie sich bestimmten Regeln oder gesellschaftlichen Konventionen nicht unterordnen müssen, wenn Sie diese irgendwie einschränken?
81. Glauben Sie, dass es Gründe gibt, weswegen andere Leute Sie besonders zuvorkommend behandeln sollten?
82. Mussten Sie andere schon einmal regelrecht benutzen, um etwas zu erreichen?
83. Sind Ihnen Ihre eigenen Bedürfnisse oft wichtiger als die anderer?
84. Sind Sie oft der Meinung, dass andere Ihren Wünschen bedingungslos nachkommen sollten?
85. Halten Sie es oft für unwichtig, sich mit den Angelegenheiten oder Gefühlen anderer auseinander zu setzen?
86. Können Sie es schwer ertragen, wenn andere erfolgreich sind?
87. Haben Sie den Eindruck, dass andere oft neidisch auf Sie sind?
88. Glauben Sie, dass nur sehr wenige Menschen Ihre Zeit und Ihre Aufmerksamkeit verdienen?
89. Geraten Sie aus der Fassung, wenn Sie sich vorstellen, dass jemand, der Ihnen viel bedeutet, Sie verlässt?
90. Sind Ihre Beziehungen zu Personen, an denen Ihnen viel liegt, von einem ständigen Auf und Ab gekennzeichnet?
91. Haben Sie schon die Erfahrung gemacht, dass sich Ihre Zielsetzung und Ihr Gefühl darüber, wer Sie sind, plötzlich ändert?
92. Erleben Sie häufig krasse Veränderungen in dem, wie Sie sich selbst sehen?
93. Ändern Sie oft plötzlich Ihre Zielsetzungen, Ihre beruflichen Pläne, religiöse Anschauungen und ähnliches?
94. Handeln Sie oft impulsiv?
95. Haben Sie jemals versucht, sich selbst zu verletzen oder umzubringen oder es angedroht?
96. Haben Sie sich je absichtlich geschnitten, verbrannt oder gekratzt?
97. Sind Sie launisch?
98. Fühlen Sie sich oft innerlich leer?
99. Haben Sie oft Wutausbrüche oder werden so böse, dass Sie die Kontrolle verlieren?
100. Schlagen Sie andere oder werfen Sie mit Gegenständen, wenn Sie wütend sind?
101. Können selbst Kleinigkeiten Sie wütend machen?
102. Werden Sie anderen gegenüber argwöhnisch oder fühlen Sie sich manchmal unwirklich, wenn Sie unter großem Druck stehen?

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Verhaltensweisen, die vor Ihrem 15. Lebensjahr aufgetreten sein könnten.

Vor Ihrem 15. Lebensjahr...

103. ... haben Sie andere Kinder schikaniert oder bedroht?
104. ... haben Sie Schlägereien angefangen?

- 105. ...haben Sie in einem Kampf eine Waffe benutzt, wie zum Beispiel einen Stock, einen Stein, eine zerbrochene Flasche, ein Messer oder einen Revolver?
 - 106. ...haben Sie jemals versucht, absichtlich anderen Schmerz oder Leid zuzufügen?
 - 107. ...haben Sie manchmal absichtlich Tiere gequält?
 - 108. ...haben Sie jemals einer anderen Person gewaltsam etwas weggenommen, indem Sie sie bedrohten, überfielen oder beraubten?
 - 109. ...haben Sie jemals einen anderen Menschen zu sexuellem Kontakt gezwungen?
 - 110. ...haben Sie schon einmal absichtlich Feuer gelegt?
 - 111. ...haben Sie vorsätzlich Dinge beschädigt, die Ihnen nicht gehörten?
 - 112. ...sind Sie irgendwo eingebrochen (z.B. Wohnung, Haus, Auto)?
 - 113. ...haben Sie häufig gelogen oder andere betrogen?
 - 114. ...haben Sie jemals etwas gestohlen, zum Beispiel in einem Kaufhaus?
 - 115. ...sind Sie jemals von zu Hause weggelaufen und über Nacht weggeblieben?
- Vor Ihrem 13. Lebensjahr...
- 116. ...sind Sie jemals abends oft wesentlich später nach Hause gekommen als Sie durften?
 - 117. ...haben Sie oft die Schule geschwänzt?

Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)

- Fragebogen – (zur Auswertung siehe Kapitel 3.5.2 und Fahrenberg et al. 2001)

- 1. Ich habe die Anleitung gelesen und bin bereit, jeden Satz offen zu beantworten.
- 2. Ich gehe abends gerne aus.
- 3. Ich habe (hatte) einen Beruf, der mich voll befriedigt.
- 4. Ich habe fast immer eine schlagfertige Antwort bereit.
- 5. Ich glaube, dass ich mir beim Arbeiten mehr Mühe gebe als die meisten anderen Menschen.
- 6. Ich scheue mich, allein in einen Raum zu gehen, in dem andere Leute bereits zusammensitzen und sich unterhalten.
- 7. Manchmal bin ich zu spät zu einer Verabredung oder zur Schule gekommen.
- 8. Ich würde mich beim Kellner oder Geschäftsführer eines Restaurants beschweren, wenn ein schlechtes Essen serviert wird.
- 9. Ich habe manchmal hässliche Bemerkungen über andere Menschen gemacht.
- 10. Im Krankheitsfall möchte ich Befund und Behandlung eigentlich von einem zweiten Arzt überprüfen lassen.
- 11. Ich bin ungern mit Menschen zusammen, die ich noch nicht kenne.
- 12. Wenn jemand meinem Freund etwas Böses tut, bin ich dabei, wenn es heimgezahlt wird.
- 13. Meine Bekannten halten mich für einen energischen Menschen.
- 14. Ich würde kaum zögern, auch alte und schwerbehinderte Menschen zu pflegen.
- 15. Ich kann mich erinnern, mal zornig gewesen zu sein, dass ich das nächstbeste Ding nahm und es zerriss oder zerschlug.

16. Ich habe häufig Kopfschmerzen.
17. Ich bin unternehmungslustiger als die meisten meiner Bekannten.
18. Ich achte aus gesundheitlichen Gründen auf regelmäßige Mahlzeiten und reichlichen Schlaf.
19. Ich habe manchmal ein Gefühl der Teilnahmslosigkeit und inneren Leere.
20. Sind wir in ausgelassener Runde, so überkommt mich oft eine große Lust zu groben Streichen.
21. Ich bin leicht beim Ehrgeiz zu packen.
22. Ich bin der Ansicht, die Menschen in den Entwicklungsländern sollten sich zuerst einmal selbst helfen.
23. Ich lebe mit mir selbst in Frieden ohne innere Konflikte.
24. Ich male mir manchmal aus, wie übel es denen eigentlich ergehen müsste, die mir Unrecht tun.
25. In einer vergnügten Gesellschaft kann ich mich meistens ungezwungen und unbeschwert auslassen.
26. Ich fühle mich auch über meine Familie hinaus für andere Menschen verantwortlich.
27. Ich neige dazu, bei Auseinandersetzungen lauter zu sprechen als sonst.
28. Ich bin oft nervös, weil zu viel auf mich einströmt.
29. Wenn ich noch einmal geboren würde, dann würde ich nicht anders leben wollen.
30. Wenn mir einmal etwas schief geht, regt mich das nicht weiter auf.
31. Ich habe mich über die häufigsten Krankheiten und ihre ersten Anzeichen informiert.
32. Ich übernehme bei gemeinsamen Unternehmungen gern die Führung.
33. Ich habe selbst bei warmem Wetter häufiger kalte Hände und Füße.
34. Ich finde, jeder Mensch soll sehen, wie er zurecht kommt.
35. Die täglichen Belastungen sind so groß, dass ich davon oft müde und erschöpft bin.
36. Ich denke oft, dass ich meinen Konsum einschränken müsste, um dann an benachteiligte Menschen abzugeben.
37. Als Kind habe ich manchmal ganz gerne anderen die Arme umgedreht, an Haaren gezogen, ein Bein gestellt usw.
38. Um gesund zu bleiben, achte ich auf ein ruhiges Leben.
39. Ich habe gern mit Aufgaben zu tun, die schnelles Handeln verlangen.
40. Es macht mir Spaß, anderen Fehler nachzuweisen.
41. Wenn jemand weint, möchte ich ihn am liebsten umarmen und trösten.
42. Meine Familie und meine Bekannten können mich im Grunde kaum richtig verstehen.
43. Es gibt für mich noch eine Menge sinnvoller Aufgaben, die ich in der Zukunft anpacken werde.
44. Ich pflege schnell und sicher zu handeln.
45. Ich fühle mich oft wie ein Pulverfass kurz vor der Explosion.
46. Ich hätte gern mehr Zeit für mich ohne so viele Verpflichtungen.
47. Ich habe manchmal das Gefühl, einen Kloß im Hals zu haben.
48. Mit anderen wetteifern macht mir Spaß.
49. Termindruck und Hektik lösen bei mir körperliche Beschwerden aus.
50. Wenn ich Zuflucht zu körperlicher Gewalt nehmen muss, um meine Rechte zu verteidigen, so tue ich es.
51. Ich habe manchmal Hitzewallungen und Blutandrang zum Kopf.
52. Auch wenn es eher weniger zu tun gibt, lasse ich mich nicht hetzen.

53. Ich kann in eine ziemlich langweilige Gesellschaft schnell Leben bringen.
54. Bei wichtigen Dingen bin ich bereit, mit anderen energisch zu konkurrieren.
55. Ich mache mir oft Sorgen um meine Gesundheit.
56. Wenn mich jemand anschreit, schreie ich zurück.
57. Mein Herz beginnt manchmal zu jagen oder unregelmäßig zu schlagen.
58. In meinem bisherigen Leben habe ich kaum das verwirklichen können, was in mir steckt.
59. Ich würde mich selbst als eher gesprächig bezeichnen.
60. Auch wenn mich etwas sehr aus der Fassung bringt, beruhige ich mich meistens wieder rasch.
61. Die beruflichen Aufgaben sind mir oft wichtiger als viel Freizeit oder interessante Hobbies.
62. Ich vermeide es, ungewaschenes Obst zu essen.
63. Es fällt mir schwer, vor einer großen Gruppe von Menschen zu sprechen oder vorzutragen.
64. Auch an Wochenenden bin ich stark eingespannt.
65. Ich vermeide Zugluft, weil man sich leicht erkälten kann.
66. Manchmal schiebe ich etwas auf, was ich sofort tun sollte.
67. Ich habe häufiger Verstopfung.
68. Wenn jemand in meine Richtung hustet oder niest, versuche ich, mich abzuwenden.
69. Ich bin hin und wieder ein wenig schadenfroh.
70. Ich hole sicherheitshalber ärztlichen Rat ein, wenn ich länger als zwei Tage erhöhte Temperatur (leichtes Fieber) habe.
71. Hin und wieder gebe ich ein bisschen an.
72. Ich bemerke häufiger ein unwillkürliches Zucken, z.B. um meine Augen.
73. Ich bin im Grunde eher ein ängstlicher Mensch.
74. Ich habe Spaß an schwierigen Aufgaben, die mich herausfordern.
75. Ich habe Schwierigkeiten einzuschlafen oder durchzuschlafen.
76. Ich bin ziemlich lebhaft.
77. Manchmal bin ich beleidigt, wenn es nicht nach meinem Willen geht.
78. Ich spreche oft Drohungen aus, die ich gar nicht ernst meine.
79. Ich bin häufiger abgespannt, matt und erschöpft.
80. Ich bekomme häufig ein schlechtes Gewissen, wenn ich sehe, wie schlecht es anderen Menschen geht.
81. Ich schließe nur langsam Freundschaften.
82. Manchmal habe ich ohne eigentlichen Grund ein Gefühl unbestimmter Gefahr oder Angst.
83. Meine Tischmanieren sind zu Hause schlechter als im Restaurant.
84. Weil man sich so leicht anstecken kann, wasche ich mir zu Hause gleich die Hände.
85. Ich werde ziemlich leicht verlegen.
86. Mein Blut kocht, wenn man mich zum Narren hält.
87. Wenn mich ein Fremder um eine kleine Geldspende bittet, ist mir das ziemlich lästig.
88. Ich bin immer guter Laune.
89. Ich passe auf, dass ich nicht zu viele Autoabgase und Staub einatme.
90. Wenn ich wirklich wütend werde, bin ich in der Lage, jemandem eine runter zu hauen.
91. Ich spiele anderen Leuten gern einen harmlosen Streich.

92. Ich habe einen empfindlichen Magen.
93. Es gibt nur wenige Dinge, die mich leicht erregen und ärgern.
94. Oft habe ich alles gründlich satt.
95. Manchmal habe ich Gedanken, über die ich mich schämen muss.
96. Nur selten kann ich richtig abschalten.
97. Ich erröte leicht.
98. Einem Menschen, der mich schlecht behandelt oder beleidigt hat, wünsche ich eine harte Strafe.
99. Meine Hände sind häufiger zittrig, z.B. beim Anzünden einer Zigarette oder Halten einer Tasse.
100. Ich bin selten in bedrückter, unglücklicher Stimmung.
101. Ich ziehe das Handeln dem Pläneschmieden vor.
102. Im allgemeinen bin ich ruhig und nicht leicht aufzuregen.
103. Vor lauter Aufgaben und Zeitdruck bin ich manchmal ganz durcheinander.
104. Wenn ich irgendwo zu Gast bin, ist mein Benehmen meistens besser als zu Hause.
105. Ich kann oft meinen Ärger und meine Wut nicht beherrschen.
106. Es gibt Zeiten, in denen ich ganz traurig und niedergedrückt bin.
107. Ab und zu erzähle ich auch mal eine Lüge.
108. Ich lasse mich durch eine Vielzahl von kleinen Störungen nicht aus der Ruhe bringen.
109. Bei Geselligkeiten und öffentlichen Veranstaltungen bleibe ich lieber im Hintergrund.
110. Ich träume tagsüber oft von Dingen, die doch nicht verwirklicht werden können.
111. Ich gebe gelegentlich Geld und Spenden für Katastrophenhilfe, Caritas, Brot für die Welt und andere Sammlungen.
112. Ich grüble viel über mein bisheriges Leben nach.
113. Ich neige oft zu Hast und Eile, auch wenn es überhaupt nicht notwendig ist.
114. Ich spreche manchmal über Dinge, von denen ich nichts verstehe.
115. Oft rege ich mich zu rasch über jemanden auf.
116. Ich denke manchmal, dass ich mich mehr schonen sollte.
117. Handtücher in viel benutzten Waschräumen sind mir wegen der Ansteckungsgefahr unangenehm.
118. Ich arbeite oft unter Zeitdruck.
119. Ich bin mit meinen gegenwärtigen Lebensbedingungen oft unzufrieden.
120. Beim Reisen schaue ich lieber auf die Landschaft als mich mit den Mitreisenden zu unterhalten.
121. Da der Staat schon für Sozialhilfe sorgt, brauche ich im einzelnen nicht zu helfen.
122. Die Anforderungen, die an mich gestellt werden, sind oft zu hoch.
123. Mein Körper reagiert deutlich auf Wetteränderung.
124. Es fällt mir schwer, den richtigen Gesprächsstoff zu finden, wenn ich jemanden kennenlernen will.
125. Ich denke manchmal, dass ich zuviel arbeite.
126. Meine Laune wechselt ziemlich oft.
127. Auch ohne ernste Beschwerden gehe ich regelmäßig zum Arzt, nur zur Vorsicht.
128. Alles in allem bin ich ausgesprochen zufrieden mit meinem bisherigen Leben.
129. Bei meiner Arbeit bin ich meist schneller als andere.
130. Ich habe häufig das Gefühl, im Stress zu sein.
131. Meine Partnerbeziehung (Ehe) ist gut.

- 132. Lieber bis zum äußersten gehen als feige sein.
- 133. Ich habe manchmal ein Gefühl erstickender Enge in der Brust.
- 134. Ich habe schon unbezahlt beim Roten Kreuz, in meiner Gemeinde oder in anderen sozialen Einrichtungen geholfen.
- 135. Ich bin leicht aus der Ruhe gebracht, wenn ich angegriffen werde.
- 136. Ich nehme mir viel Zeit, anderen Menschen geduldig zuzuhören, wenn sie von ihren Sorgen erzählen.
- 137. Es gab Leute, die mich so ärgerten, dass es zu einer handfesten Auseinandersetzung kam.
- 138. Meistens blicke ich voll Zuversicht in die Zukunft.

Lebenslauf

Sarah Maria Metzner

geboren am 16.02.1983 in Friedrichroda

Sep 1989-Feb 1991	Grundschule Seebach
Feb 1991-Jul 1993	Grundschule Deggingen
Aug 1993-Jun 2001	Albert-Schweitzer-Gymnasium Ruhla
Jun 2001	Abitur
Okt 2001-Dez 2007	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
Dez 2007	Ärztliche Prüfung
Jun 2008	Beginn als Assistenzärztin der Inneren Medizin an der HELIOS Klinik Blankenhain

Jena, den 1. August 2008

Sarah Maria Metzner

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär für die Bereitstellung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit danken. Meiner anfänglichen Skepsis bezüglich des Themas begegnete er mit Optimismus und Motivation und schaffte es, mich mit seiner Freude an der Forschung anzustecken. Durch seine Allgegenwart in der Klinik stand er mir stets als Ansprechpartner zur Verfügung. Trotz zahlreicher Doktoranden fand er immer die Zeit zum Klären aufkommender Fragen und hat mir durch konsequentes zeitaufwändiges, Korrekturlesen ermöglicht, die Arbeit zu diesem Zeitpunkt abgeben zu können.

Desweiteren geht mein Dank an die Mitglieder der Arbeitsgruppe Psychophysiologie. Die zahlreichen und über die Zeit auch wechselnden wissenschaftlichen Hilfskräfte und Doktoranden fanden immer ein offenes Ohr für Fragen und trugen maßgeblich zur entspannten und freundlichen Arbeitsatmosphäre im Labor bei. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Sandy Berger, auf deren Doktorarbeit meine Promotion aufbaut und die sich wirklich immer Zeit nahm für Erklärungen und die mich bei den Messungen besonders während meiner Vorbereitungszeit für das Hammerexamen unterstützt hat.

Der Fachhochschule Jena und Prof. Yeragani aus Edmonton (Kanada) danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Frau Andrea Klumbies danke ich für die gute Laune und die Hilfsbereitschaft trotz der vielen nervigen Doktoranden.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Angehörigen, die sich die Zeit für die Messungen und zum Teil auch weite Wege auf sich genommen haben.

Meinem Partner und meinen Eltern bin ich dankbar dafür, dass sie immer zugehört haben, wenn ich ihnen mein Leid geklagt habe und der Meinung war, dass ich nie interessante Ergebnisse haben werde.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 1. August 2008

Sarah Maria Metzner